

**BENZODIAZEPIN - MISSBRAUCH UND - ABHÄNGIGKEIT
BEI STATIONÄREN PSYCHIATRISCHEN PATIENTEN**

DETLEF BIBER

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0032

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Vorstand : Prof. Dr. Hanns Hippus

Benzodiazepin-Mißbrauch und -Abhängigkeit
bei stationären psychiatrischen Patienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Detlef Biber
aus
München
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : PD Dr.E.Rüther

Mitberichterstatter : Prof.Dr.H.Hippius

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter : Dr.B.Wolf

Dekan : Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 23.10.86

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
1. Historischer Überblick	1
2. Fragestellung	2
3. Methodik	2
4. Definitionen	3
B. ERGEBNISSE	4
1. Patientenstruktur, Entstehung des Benzodiazepin(BZD)-Konsums	4
1.1. Klinikaufnahme	4
1.2. Soziodemographische Daten	4
1.3. Entstehungsbedingungen des BZD-Konsums	5
1.4. Ersteinnahme eines BZD	6
2. Charakterisierung von Benzodiazepin-Mißbrauch/-Abhängigkeit	7
2.1. Verwendete BZD-Derivate	7
2.2. BZD-Dosierung und Einnahmedauer	8
2.3. Dosissteigerung	10
2.4. BZD-Mißbrauch/-Abhängigkeit und Dosissteigerung	15
2.5. BZD-Beschaffung	17
2.6. Folgen des BZD-Mißbrauchs/-Abhängigkeit	17
3. Auftreten von Entzugserscheinungen	19
3.1. Entzugsmethode und zeitlicher Verlauf	19
3.2. BZD-Einnahme und Entzugsmethode	19
4. Art der Entzugserscheinungen	24
4.1. Entzugssymptome	24
4.2. Entzugssyndrome	26
4.3. Kasuistik der Majorentzugssyndrome	30
4.4. Behandlung der Entzugserscheinungen	35
4.5. Entzugssyndrome und BZD-Einnahme	36
4.6. Entzugssymptome und BZD-Einnahme	39
C. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	41
1. Vorbemerkungen	41
2. Klinikaufnahme	42
3. Patientenstruktur, Entstehung des BZD-Konsums	43
4. BZD-Mißbrauch/-Abhängigkeit	44
5. Folgen des Mißbrauchs/-Abhängigkeit	46
6. Auftreten von Entzugserscheinungen	47
7. Art der Entzugserscheinungen	50
D. ZUSAMMENFASSUNG	54
E. LITERATURVERZEICHNIS	57

1. Historischer Überblick

Zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten gehören die Benzodiazepine (BZD). Als erstes Derivat kam 1960 Chlordiazepoxid auf den Markt, 1963 gefolgt vom wirksameren Diazepam und 1965 vom Oxazepam, das 1980/81 die weiteste Verbreitung unter den verschiedenen Derivaten in der BRD fand (2).

Derzeit sind in der BRD mehr als 20 BZD-Derivate unter mehr als 40 Warenzeichen auf dem Markt, die für die Indikationen Anxiolyse und Sedation, seltener Antikonvulsion und Muskelrelaxation in der Therapie eingesetzt werden.

Die Einführung der BZD bedeutete gegenüber den bis dahin mehrere Jahrzehnte lang marktbeherrschenden Barbituraten als Standard-Sedativum und -Hypnotikum einen wesentlichen therapeutischen Fortschritt. Die allgemeine Unzufriedenheit über Toxizität und Nebenwirkungen der Barbiturate, insbesondere die Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit, führten zu einer bereitwilligen Übernahme der BZD in die Therapie.

Die BZD zeigten sich den Barbituraten in einer effektiveren Linderung von Angst und Streß überlegen, ernste Nebenwirkungen wurden seltener beobachtet, die Therapiesicherheit war größer, BZD führten zu einer geringeren Enzyminduktion in der Leber und es zeigte sich keine Interaktion mit anderen Medikamenten. Neben diesen Vorteilen gegenüber Barbituraten nahm man an, daß BZD nicht fähig wären Abhängigkeit zu induzieren (31,33,42).

Der erzielte therapeutische Fortschritt und das seltenere Vorkommen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen führten zu einer Verdrängung der Barbiturate und zum steigenden Verbrauch von BZD, der noch durch ein breiteres Indikationsfeld gegenüber den Barbituraten zunahm. Aber auch das Verschreibeverhalten der Ärzteschaft bei Alltagsstreß und banalen Beschwerden durch ein vermeintlich risikoarmes Arzneimittel schnell Beschwerdefreiheit zu erreichen, dürfte zu dieser Entwicklung beigetragen haben.

Eine enorme Zunahme des Verbrauchs von BZD in der BRD wurde in den Jahren 1970 - 1980 registriert, der sich in diesem Zeitraum verdoppelte (2). In den letzten Jahren scheint jedoch eine Sättigung des Marktes eingetreten zu sein, und eine Zunahme des Verbrauches nicht mehr zu erfolgen.

Eine multinationale Studie in 9 westeuropäischen Ländern und den USA erbrachte 1974, daß 14 % der Bevölkerung der BRD sporadisch und 6 % regelmäßig über mindestens 1 Monat Anxiolytika/Sedativa einnahmen (4). Eine Einnahmedauer von länger als einem halben Jahr wurde 1978 von Lader bei 4 % der Bevölkerung beschrieben (28).

Die enorme Häufigkeit der Verschreibung und die teilweise jahrelange Einnahme dieses potenten Psychopharmakons haben die seit Jahren in Fachkreisen geführten Diskussionen über die Risiken der BZD-Behandlung in das Interesse weiter Kreise der Ärzteschaft und der Öffentlichkeit gerückt.

Erste Meldungen über die Risiken der BZD-Behandlung kamen schon ein Jahr nach der Einführung des Chlordiazepoxids im Jahre 1961 von Hollister, der über das Auftreten von Entzugserscheinungen berichtete (24).

Meldungen über Toleranzsteigerung, Entzugserscheinungen und Abhängigkeit von psychotropen Stoffen erscheinen gewöhnlich in Funktion der seit der Einführung verstrichenen Zeit und der Zahl der behandelten Fälle pro Zeiteinheit (26). So ist es nur natürlich, daß die ältesten Präparate und die mit der breitesten Anwendung am besten dokumentiert sind und Berichte über neuere BZD-Derivate erst nach ausreichender Exposition folgten und noch folgen werden.

Mit zunehmender Häufigkeit wurde ab 1966 über das Auftreten von Entzugerscheinungen nach dem Absetzen meist exzessiver BZD-Dosierungen berichtet (Lit.50), erst wesentlich später ab 1976 kam es zu Publikationen über das Vorkommen einer Abhängigkeit bei therapeutischer Dosierung (Lit.33). Die veränderte Beurteilung der BZD nach einem Anwendungszeitraum von mehr als 20 Jahren zeigt Parallelen zum Lebenslauf der meisten Sedativa/Hypnotika/Tranquilizer: Als pharmakologische Neuentwicklung eingeführt und als therapeutischer Fortschritt begrüßt, die Wirksamkeit erweist sich als begrenzt oder ernste Nebenwirkungen können auftreten, das Mißbrauchsrisiko und Abhängigkeitspotential wird verspätet erkannt. Das war so bei Bromiden, Paraldehyd, Chloralhydrat, Meprobamat und Barbituraten (42), die BZD scheinen der gleichen Entwicklung zu unterliegen.

Über das Ausmaß des Abhängigkeitspotentials der BZD und der Verbreitung des Mißbrauchs in der Bevölkerung bestehen in der Literatur unterschiedliche Meinungen. Im Vergleich zu Barbituraten und Meprobamat wird das Abhängigkeitspotential generell niedriger eingestuft (37). Ladewig (34) stellte in einer landesweiten Schweizer Untersuchung die Inzidenz von neuen Mißbrauchsfällen mit 2 pro 100 000 Verschreibungen fest, Marks (38) berechnete das Abhängigkeitsrisiko auf 1 Fall pro 5 - 10 Millionen Patientenmonate, dagegen schätzen andere das Abhängigkeitsrisiko wesentlich höher ein (54, 25). Lader (33) stellt bei 1/3 der Patienten, die BZD länger als ein Jahr in therapeutischer Dosierung einnahmen, Entzugssymptome fest.

2. Fragestellung

In der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) wird BZD-Mißbrauch/-Abhängigkeit dem Mißbrauch bzw. der Abhängigkeit von Barbituraten zugeordnet.

Es wird untersucht, ob die Kriterien der WHO-Definition für die Abhängigkeit von Barbiturattyp (Dosissteigerung wegen Toleranzerwerb, typische und untypische Entzugerscheinungen, negative psychische und soziale Konsequenzen) auch für die Abhängigkeit von BZD zutreffen und ob es zu unterschiedlichen Auswirkungen der BZD-Einnahme bei niedriger und hoher Dosierung, bei langer und weniger langer Einnahmedauer und bei verschiedenen BZD-Derivaten kommt.

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich überwiegend um solche mit chronischer psychiatrischer Grunderkrankung, die in den meisten Fällen jahrelange BZD-Einnahme betrieben hatten. Es soll festgestellt werden, welche Ursachen bei der Auslösung des BZD-Konsums im Hintergrund stehen, welche psychischen und somatischen Störungen den Anlaß dafür bilden, daß BZD eingenommen werden und welche Personen dazu neigen BZD-Mißbrauch zu betreiben und Abhängigkeit zu entwickeln.

Es soll aufgezeigt werden mit welchem Abhängigkeitsrisiko bei bestimmungsgemäßer BZD-Einnahme (therapeutische Dosierung, begrenzte Einnahmedauer, medizinische Indikation) zu rechnen ist, ob bei bestimmten BZD-Derivaten mit einer höheren Gefährdung zu rechnen ist als bei anderen, wie die Beendigung einer BZD-Behandlung am zweckmäßigsten durchgeführt werden sollte und welche Therapie sich beim Auftreten von Entzugerscheinungen empfiehlt.

3. Methodik

Im Zeitraum von Mai 1980 bis Oktober 1983 wurden im Rahmen einer vom Bundesgesundheitsamt unterstützten Untersuchung alle stationären Patienten der psychiatrischen Universitätsklinik München, bei denen gemäß WHO-Definition Medikamenten-Mißbrauch bzw./-Abhängigkeit diagnostiziert wurde, dokumentiert. Hierzu diente ein Erfassungsbogen, den der jeweils behandelnde Arzt

mit einem Untersucher beantwortete.

Für die spezielle Fragestellung wurde darüberhinaus, bei allen Patienten, bei denen reiner BZD-Mißbrauch/-Abhängigkeit festgestellt wurde, zur Erfassung weiterer Informationen eine Durcharbeitung der Krankengeschichten vorgenommen.

Durch die zum Teil retrospektive Datenerfassung und meist nicht problemorientierten Anamnesen in den Krankengeschichten ist die Interpretationsfähigkeit dieser Studie nur eingeschränkt möglich.

Mit hoher Datensicherheit konnten die Angaben über den BZD-Konsum, die psychiatrische Grundkrankheit und die soziodemographischen Verhältnisse erhoben werden, während die Angaben über Entzugssymptomatik und Folgen der BZD-Abhängigkeit wegen differentialdiagnostischer Schwierigkeiten mit Unsicherheiten behaftet sind.

4. Definitionen

Medikamenten-Mißbrauch ist gemäß der WHO-Definition (60) die ein- bzw. mehrmalige oder regelmäßige Einnahme ohne medizinische Indikation oder in überhöhter Dosis; unter psychischer Abhängigkeit wird das kaum widerstehliche Verlangen, das Medikament periodisch oder regelmäßig zuzuführen verstanden, um eine bestimmte psychische Wirkung zu erzielen bzw. um Unlust zu vermeiden. Physische Abhängigkeit ist an das Auftreten von Entzugserscheinungen gebunden.

Zur Überprüfung der Konsequenzen der BZD-Dosierung werden Patienten die mit der Dosierung im therapeutischen Bereich geblieben sind von solchen mit überhöhter Dosierung oder exzessiver Dosissteigerung unterschieden :

low-dose	: therapeutische Dosierung z.B.	≤ 30 mg Diazepam/d
over-dose	: Oberdosierung z.B.	> 30 - 80 mg Diazepam/d
high-dose	: exzessive Dosierung z.B.	> 80 mg Diazepam/d

Der Einfluß der Dauer wird durch die Gegenüberstellung von Patienten mit langem und weniger langem Einnahmezeitraum dargestellt :

non-long-term	: Einnahmedauer	≤ 2 Jahre
long-term	: Einnahmedauer	> 2 Jahre

B. ERGEBNISSE

1. Patientenstruktur, Entstehung des BZD-Konsums

1.1. Klinikaufnahme

Im Untersuchungszeitraum von 2 1/2 Jahren wurden unter den Patienten der psychiatrischen Universitätsklinik München 547 Fälle mit Medikamentenmißbrauch bzw. Abhängigkeit erfaßt, von denen 415 BZD allein oder in Kombination mit anderen Suchtmitteln einnahmen, was einen Anteil von 6 % der gesamten Klinikaufnahmen (n = 7348) ausmachte. Bei 123 Patienten wurde ausschließliche Einnahme von BZD (reiner BZD-Konsum) ohne Mißbrauch anderer Suchtmittel (außer Nikotin) gefunden; bei 25 Patienten bestand sekundärer BZD-Konsum, während die überwiegende Mehrheit primären BZD-Abusus betrieben hatte (79 %).

Die stationäre Aufnahme der 123 Patienten erfolgte zu 77 % wegen einer psychiatrischen Grundkrankheit, in 14 % aus Gründen die mit der BZD-Einnahme im Zusammenhang standen (8 % Mißbrauchsfolgen, 6 % freiwillige Entzugsbehandlung), bei 8 % war ein Suizidversuch vorausgegangen.

Erkannt wurde der BZD-Konsum in 80 % der Fälle bereits bei der Aufnahme durch Überweisungsschein oder Befragung des Patienten, bei 12 % durch Fremdanamnese, Entzugssymptome oder chemischen Nachweis. Bei 7 % der Patienten wurde die BZD-Einnahme in der Krankengeschichte nicht erwähnt.

1.2. Soziodemographische Daten

- Alter und Geschlecht

Von den 123 Patienten waren Frauen mit 73 % bei einem mittleren Lebensalter von 50 Jahren häufiger vertreten als Männer mit 27 % und einem mittleren Lebensalter von 45 Jahren.

Tab. 1 : Altersverteilung Frauen und Männer

Altersklasse	Frauen		Männer	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
≤ 35 Jahre	13	14,4	10	30,3
> 35 - 50 Jahre	33	36,7	12	36,4
> 50 - 65 Jahre	37	41,1	7	21,2
> 65 Jahre	7	7,8	4	12,1
Insgesamt	90	100,0	33	100,0

In der Altersklasse bis 35 Jahre waren Männer mit 30 % etwa doppelt so häufig repräsentiert wie Frauen mit 14 %, dagegen waren in der Altersklasse zwischen 50 und 65 Jahren Frauen mit 41 % zweimal häufiger vertreten als Männer mit 21 %.

- Berufstätigkeit

Mit 42 % repräsentierten Hausfrauen und Hausfrauen mit Nebentätigkeit (37 % und 5 %) den größten Teil der untersuchten Patienten, was sich z.T. durch den hohen Anteil 35 - 65-jähriger Frauen im Patientengut erklärt (57 %).

Mit dem gleichen Anteil (42,8 %) waren Arbeiter, Facharbeiter und Angestellte mit einfacher Tätigkeit vertreten, 11 % übten eine leitende Tätigkeit aus.

Auffällig war der relativ hohe Anteil von Beschäftigten im medizinischen Bereich mit 9,2 % an den Patienten, sowie das seltene Vorkommen von Gastarbeitern im Patientengut (2 Fälle).

- Soziale Gruppe

Der sozialen Unterschicht gehörten 72 % der Patienten an, wobei Frauen mit einem Alter von über 50 Jahren überrepräsentiert waren. Zu dieser Gruppe wurden Arbeiter, einfache Angestellte, einfaches Büropersonal und Frührentner zugerechnet. Hausfrauen wurden entsprechend der Berufstätigkeit ihres Ehemanns eingeordnet, Rentner nach der früheren Berufstätigkeit.

1.3. Entstehungsbedingungen des BZD-Konsums

- Suchtmittelgebrauch

Bei den untersuchten Patienten wurde in 79,7 % der Fälle primärer BZD-Mißbrauch bzw. Abhängigkeit diagnostiziert, von ihnen wurde zuvor kein Mittel mit Suchtpotential (ausgenommen Nikotin) eingenommen. Bei diesen Patienten lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung noch 48 % mit BZD-Dosierung im therapeutischen Bereich (low-dose).

Bei 20,3 % der Patienten handelte es sich um sekundären BZD-Mißbrauch bzw. Abhängigkeit, bei ihnen war zumeist Alkoholmißbrauch / -abhängigkeit (14 %) vorausgegangen, seltener waren bromhaltige Hypnotika (4 %) oder Barbiturate, Methaqualon und Drogen (3 %) eingenommen worden.

Der Mißbrauch anderer Medikamente oder Suchtmittel neben den BZD wurde durch die Patientenselektion ausgeschlossen, Fälle von Polytoxikomanie sind unter diesen Patienten also nicht vorhanden, d.h. bei allen lag reiner BZD-Mißbrauch bzw. -Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung vor.

- Psychische Störungen

Unter den Patienten fanden sich 17 Fälle ohne psychiatrische Grunderkrankung, die aus Gründen die mit dem BZD-Konsum im Zusammenhang standen (Entzugsbehandlung, Mißbrauchsfolgen) aufgenommen wurden; bei ihnen bestanden an psychischen Symptomen Ängstlichkeit und Depressivität.

Bei den anderen 106 Patienten (86 %) mit psychiatrischer Grunderkrankung stand als Hauptsymptom in 69 Fällen Depression und in 50 Fällen Angst im Vordergrund (z.T. Doppelnennungen). Hinsichtlich der diagnostischen Zuordnung führten mit 32 % die Neurosen (10,6 % depressive N., 8,9 % Angstneurose, 4,9 % hysterische N., 4,9 % hypochondrische N., 2,4 % Zwangsneurose und Neurasthenie), vor den affektiven Psychosen mit 26 % (26 % endogene Depressionen) u. den psychogenen Reaktionen (Depressionen) mit 9 %; Schizophrenen und paranoide Syndrome machten 7 % aus. Der Rest verteilte sich auf organische Psychosyndrome, Schlafstörungen und Schwachsinn (12 %).

Als Primärpersönlichkeit fand sich bei 36 % eine hysterische Struktur,

gefolgt von depressiver Struktur in 15 % und anankastischer Struktur bei 12 % der Patienten. Bei einem relativ hohen Anteil (29 %) konnte retrospektiv keine Angabe in der Krankengeschichte gefunden werden, so daß die Prozentsätze zum Teil sogar noch höher liegen dürften.

- Somatische Störungen

Bei 95 % der Patienten bestanden vegetative Beschwerden unter denen Schlafstörungen mit 64 % führten, es folgten Kopfschmerz (23 %), Appetitmangel (22 %) und gastrointestinale Beschwerden (20 %), weiterhin kam Leistungsminderung, Knochen-/Weichteilschmerz u. Schwindel vor. Unter den Beeinträchtigungen einer chronisch organischen Erkrankung hatten 50 % der Patienten zu leiden. Am häufigsten handelte es sich um gastrointestinale und kardiorespiratorische Erkrankungen (jeweils 15 %), daneben kamen neurologische Erkrankungen tw. mit Lähmung (11 %) und chronischen Schmerzzuständen (10 %) vor.

29 % aller Patienten hatte eine größere Operation hinter sich, auffallend war die hohe Zahl von 25 gynäkologischen Operationen unter den 90 Frauen im Patientengut.

- Störungen im sozialen Bereich

Bei 80 % der Patienten waren Partnerschaftsprobleme exploriert worden, unter denen Partnerkonflikte (Zuwendung, Verständnis, sexueller Kontakt) mit 31 % führten, mit jeweils 21 % folgten Partnerverlust (Trennung, Scheidung, Tod) und gänzlich Fehlen eines Partners; bei 23 % der Patienten fanden sich Erziehungs- oder Ablösungsprobleme.

Trennung von einer Bezugsperson zum Zeitraum der Entwicklung des BZD-Mißbrauchs konnten bei insgesamt 42 % aller Patienten ausfindig gemacht werden, wobei es sich in über der Hälfte der Fälle um Partnerverlust handelte, bei dem Rest um nahestehende Familienangehörige.

Unter den Patienten sind 63 % einer Erwerbstätigkeit nachgegangen, bei den anderen handelte es sich um Hausfrauen ohne Nebentätigkeit, Rentner und Frührentner. 47 % von denen die einen Beruf ausübten waren trotz der gestörten Arbeitsfähigkeit durch eine psychiatrische Grundkrankheit in ihrer Berufstätigkeit soweit integriert, daß für sie Probleme nicht evident wurden. Probleme am Arbeitsplatz fanden sich bei 38 %, davon waren 28 % den Anforderungen nicht gewachsen, 10 % fühlten sich im Betrieb nicht wohl, 14 % waren arbeitslos bzw. arbeitsunfähig.

Zu einer auffälligen Häufung sozialer Probleme zum Zeitraum der Entwicklung des BZD-Mißbrauchs war es bei den zuvor Alkohol- und Drogenabhängigen gekommen und zwar schon bevor auf reinen BZD-Abusus übergegangen wurde.

1.4. Ersteinnahme eines BZD

Die von den Patienten angegebenen Störungen die zur Ersteinnahme eines BZD führten konnten zu 94 % psychischen oder psychovegetativen Störungen zugeordnet werden, nur 4 % gaben als Einnahmegrund psychosoziale Probleme an.

44 % der Patienten hatten wegen Schlafstörung die BZD-Einnahme vorgenommen, 26 % wegen Angst. Relativ selten erfolgte die Einnahme wegen Depression und Schmerz (jeweils 7 %).

Das durchschnittliche Alter bei der Ersteinnahme eines BZD - Derivats lag bei den Frauen mit 48 Jahren um 9 Jahre höher als bei den Männern, die im Durchschnitt mit 39 Jahren begannen.

Der Altersgipfel lag bei den Männern zwischen 25 - 30 Jahren, bei ihnen hatten bis zum 30. Lebensjahr 42 % mit der Einnahme begonnen, während es nur 15 % bei den Frauen waren, bei ihnen lag der Altersgipfel zwischen 35 - 40 Jahren.

2. Charakterisierung des BZD-Mißbrauchs/-Abhängigkeit

2.1. Verwendete BZD-Derivate

In der Liste der am häufigsten eingenommenen BZD-Derivate führte Lorazepam mit 40 % an erster Stelle, es folgten Bromazepam mit 30 %, Diazepam mit 18 % und Oxazepam mit 16 %. Lorazepam war insbesondere bei den Patienten führend, die nur ein einziges BZD-Derivat einnahmen, während Bromazepam von denen bevorzugt wurde, die mehrere BZD gleichzeitig einnahmen, hier folgte Lorazepam an zweiter Stelle.

Lorazepam wurde zu 92 % in die Patientengruppe mit primärer BZD-Einnahme eingesetzt, die durchschnittliche Dosierung lag bei einem Mittelwert von 5,6 mg.

Bromazepam zeigte eine Bevorzugung in der Patientengruppe mit höherer Dosierung (over-dose/high-dose) und wurde hier zu 76 % eingesetzt, die mittlere Dosierung betrug 18 mg Bromazepam.

Diazepam wurde von jedem dritten Patienten mit sekundärem BZD-Abusus angewendet, dagegen nur von jedem vierzehnten mit primärem BZD-Abusus. Bevorzugt wurde Diazepam von Männern eingesetzt, von denen es jeder vierte anwendete, dagegen nahm nur jede fünfzehnte Frau Diazepam ein. Clorazepat und Oxazepam wurden zum größten Teil (71,4 und 80,0 %) von Patienten eingenommen die mit der Dosierung im niedrigen Bereich (low-dose) lagen.

Tab. 2 : Liste der verwendeten BZD-Derivate
(Mehrfachnennungen)

BZD - Derivat	Anzahl	Häufigkeit % (n = 123)
Lorazepam	49	39,8
Bromazepam	37	30,1
Diazepam	22	17,9
Oxazepam	20	16,3
Clorazepat	14	11,4
Flunitrazepam	12	9,8
Nitrazepam	10	8,1
Flurazepam	9	7,3
Chlordiazepoxid	6	4,9
Clobazam	4	3,3
Lormetazepam	3	2,4
Prazepam, Temazepam, Triazolam, Clothiazepam	8	6,5

2.2. BZD-Dosierung und Einnahmedauer

Die Dosierung der verschiedenen BZD-Derivate wurde, um die Vergleichbarkeit untereinander zu gewährleisten, auf 10 mg Diazepam-Äquivalenzdosis nach Poser und Mitarbeiter umgerechnet (Tab. 3).

Die durchschnittliche Dosierung betrug 44,6 mg Diazepam-Äquivalenz, geschlechtsspezifische Unterschiede waren gering (Frauen 44 mg, Männer 48 mg) und lassen sich aus dem häufigerem Vertretensein von Frauen bei Dosierung im therapeutisch empfohlenen Bereich (bis 30 mg Äquivalenzdosis) erklären, in dem 42 % aller Patienten mit ihrer Dosierung lagen.

Die mittlere Dauer der BZD-Einnahme betrug 6,04 Jahre (Medianwert = 4,0), eine Einnahmedauer von bis zu 2 Jahren wurde bei 30 % der Patienten festgestellt, bei 34 % lag die Einnahmedauer zwischen 2 und 5 Jahren, 36 % der Patienten hatten BZD länger als 5 Jahre eingenommen, 16 % sogar länger als 10 Jahre.

Zur Überprüfung des Zusammenhanges zwischen BZD-Einnahmedauer und Höhe der Dosierung wurde eine Korrelations- und Regressionsrechnung durchgeführt und in einem Diagramm dargestellt (s. Abb. 1). Der Korrelationskoeffizient hatte einen Wert von $r = 0,053$ und drückt damit das geringe Maß der Abhängigkeit von Einnahmedauer und Einnahmedosis aus. Regelhafte Dosiserhöhung in Abhängigkeit von der Einnahmedauer kann damit ausgeschlossen werden.

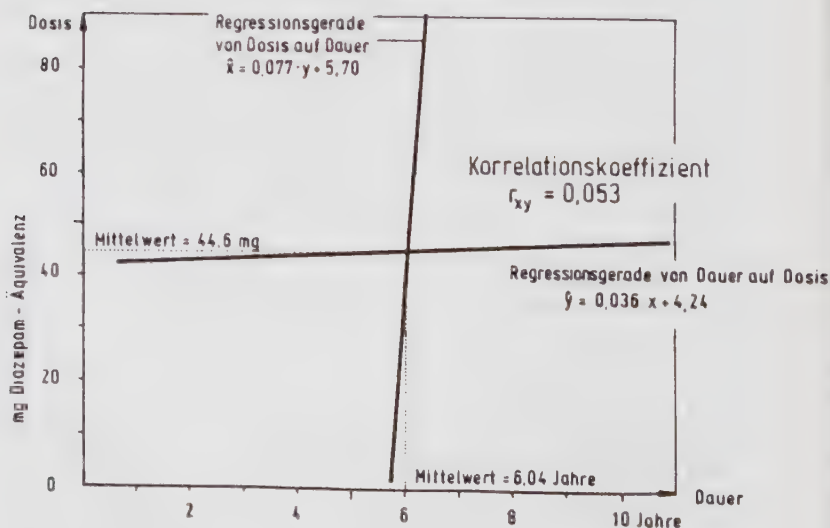


Abb.1 Korrelation zwischen Einnahmedauer u. Einnahmedosis

Tab. 3 : BZD-Äquivalenzdosis nach Poser und Mitarbeiter 1983
für 10 mg Diazepam

B Z D - D e r i v a t	Äquivalenz-Dosis
Oxazepam	40 mg
Chlordiazepoxid	20 mg
Nitrazepam	5 mg
Flurazepam	30 mg
Lorazepam	2 mg
Bromazepam	3 mg
Clobazam	20 mg
Clonazepam	2 mg
Flunitrazepam	2 mg
Clothiazepam	10 mg
Clorazepat	20 mg
Lormetazepam	1 mg
Prazepam	20 mg
Triazolam	1 mg
Medazepam	20 mg

2.3. Dosissteigerung

Allgemeines

Im aufbereiteten Datenmaterial waren Angaben über die Dosierung bei Beginn der BZD-Einnahme nicht vorhanden, dagegen lagen Informationen über die Enddosierung und Einnahmedauer relativ vollständig vor (93%). Während bei den Patienten die mit der Dosierung im unteren therapeutischen Bereich geblieben waren eine geringe Dosiserhöhung wohl in den meisten Fällen als Dosisanpassung aufzufassen sein dürfte, ist es bei denen die mit der Enddosierung im oberen therapeutischen Bereich lagen wohl teilweise zu geringfügiger Dosissteigerung gekommen. In den Fällen, in denen die Dosierung nach anfänglicher therapeutischer Dosisanpassung gesteigert wurde, wird zur grafischen Darstellung der Dosissteigerung von einer durchschnittlichen Anfangsdosis von 20 mg Diazepam-Äquivalenz ausgegangen.

Bei 28 % der Patienten lag die Enddosierung nach einer durchschnittlichen Einnahmedauer von 5,1 Jahren noch im unteren bis mittleren therapeutischen Bereich (bis 20 mg Diazepam-Äquivalenz), Enddosierung im oberen therapeutischen Bereich (>20 - 30 mg Diazepam-Äquivalenz) fand sich bei 14 % der Patienten, die mittlere Einnahmedauer betrug hier 6,1 Jahre.

Insgesamt wurde bei 42 % der Patienten eine Dosierung festgestellt die noch im therapeutischen Bereich (low-dose) lag, während der überwiegende Teil von ihnen offensichtlich jahrelang bei der verordneten BZD-Dosis geblieben war, dürfte ein kleiner Anteil geringfügige Dosissteigerung betrieben haben. Eine Einnahmedauer bis zu 2 Jahren (non-long-term) wurde bei diesen Patienten in 33 % der Fälle gefunden.

Dosissteigerung über den therapeutischen Bereich hinaus bis zu 80 mg Diazepam-Äquivalenz (over-dose) hatten innerhalb eines durchschnittlichen Zeitraums von 6,2 Jahren 39 % der Patienten betrieben, eine Einnahmedauer von max. 2 Jahren wurde bei 29 % von ihnen gefunden. Exzessive Dosissteigerung über 80 mg Diazepam-Äquivalenz hinaus (high-dose) wurde bei 13 % der Patienten festgestellt, die mittlere Enddosierung betrug 126 mg bei einer durchschnittlichen Einnahmedauer von 6,6 Jahren, nicht länger als 2 Jahre hatten 27 % von ihnen BZD eingenommen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bei langer und weniger langer Einnahmezeit (long-term/non-long-term) in etwa gleichem Ausmaß und gleicher Häufigkeit Dosissteigerung betrieben wurde oder ausgeblieben ist.

- Psychiatrische Erkrankung und Dosissteigerung (s.Abb. 2)

Bei der Trennung der Patienten in solche mit nichtpsychotischer Erkrankung (psychogene Reaktionen, Persönlichkeitsstörungen, Neurosen) und solche mit psychotischer Symptomatik (Schizophrenien, affektive Psychosen, paranoide Syndrome) ergab sich bei einem Anteil von 34 % für die an Psychosen Erkrankten mit 37 mg Diazepam-Äquivalenz durchschnittlicher Enddosis eine geringere Dosissteigerung als bei den Nichtpsychotikern, bei denen ein mittlerer Endwert von 49 mg festgestellt wurde.

Der Anteil der Patienten der mit der Dosierung im therapeutischen Bereich (low-dose) geblieben war betrug bei den Psychotikern 49 %, bei den Nichtpsychotikern 45 %.

- Primärer-/sekundärer BZD-Mißbrauch bzw. Abhängigkeit und Dosissteigerung (s. Abb. 3).

Patienten mit sekundärer BZD-Einnahme steigerten zu 74 % die Dosierung über den therapeutischen Bereich (30 mg Diazepam-Äquivalenz) hinaus, im Durchschnitt wurde von ihnen eine Dosierung von 60 mg innerhalb eines mittleren Zeitraums von 6,2 Jahren erreicht. Dabei war es bei denen, die zuvor Alkohol-Abusus betrieben hatten, wesentlich häufiger zu exzessiver Dosissteigerung (high-dose) gekommen (50 %) als bei denen die zuvor Hypnotika/Sedativa eingenommen hatten (25 %). Im Gegensatz dazu wurde bei primärer BZD-Einnahme Dosissteigerung nur zu 54 % vorgenommen, die durchschnittliche Enddosierung betrug nur 39 mg bei einer mittleren Einnahmedauer von 5,9 Jahren.

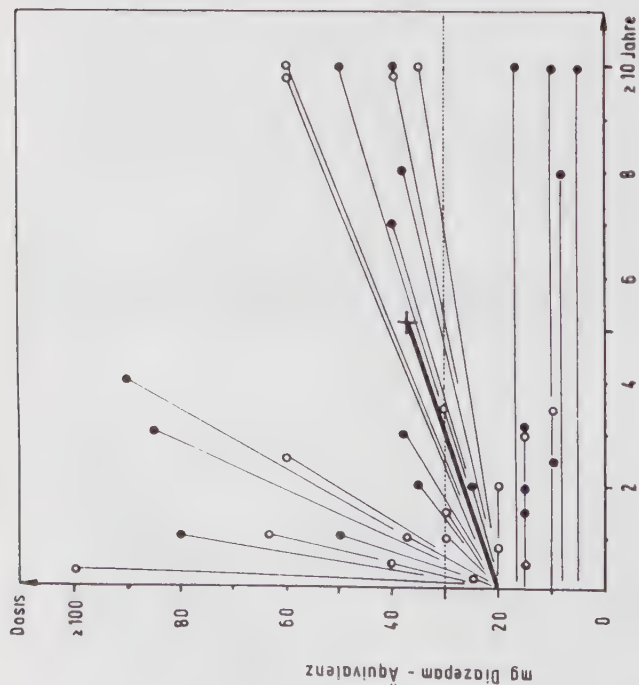
- BZD-Derivate und Dosissteigerung (s. Abb. 4)

Von den vier im untersuchten Patientengut am häufigsten verwendeten BZD konnte für Bromazepam die größte Dosissteigerung nachgewiesen werden. Der Anteil der Patienten die Dosissteigerung über die 30 mg Diazepam-Äquivalenz-Marke (low-dose) betrieben (9 mg Bromazepam) war mit 57 % höher als bei den anderen BZD-Derivaten, die durchschnittliche Enddosierung lag mit 18 mg (64 mg Diazepam-Äquivalenz) weit oberhalb des therapeutischen Bereiches, dabei betrug die mittlere Einnahmedauer 2,3 Jahre. (Die Angaben gelten nur für das einzelne BZD-Derivat, BZD-Kombinationen oder vorangegangene Einnahme anderer Derivate sind nicht berücksichtigt).

Bei 31 % der Patienten die Lorazepam einnahmen lag die Enddosierung über der 30 mg-Diazepam-Äquivalenz-Marke (6 mg Lorazepam), der durchschnittliche Wert lag mit 5,6 mg Lorazepam noch im therapeutischen Bereich, der Mittelwert der Einnahmedauer betrug 3,4 Jahre.

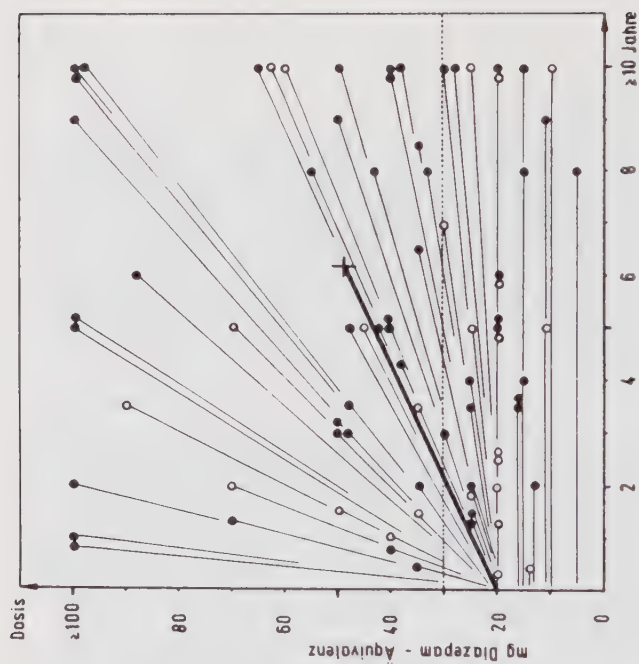
Bei Diazepam konnte in 50 % der Fälle Dosissteigerung über 30 mg ermittelt werden, die durchschnittliche Enddosierung lag mit 37 mg etwas oberhalb des therapeutischen Bereiches, die mittlere Einnahmedauer betrug 4,8 Jahre.

Die geringste Dosissteigerung unter den vier am häufigsten verwendeten BZD-Derivaten hatte Oxazepam zu verzeichnen, bei diesem Derivat wurde nur in 10 % der Fälle Dosissteigerung betrieben, allerdings wurde es oft in Kombination mit anderen Derivaten eingesetzt. Die durchschnittliche Enddosierung lag mit 48 mg Oxazepam (12 mg Diazepam-Äquivalenz) im unteren therapeutischen Bereich, die Anwendungsdauer betrug im Mittel 4,9 Jahre.



psychotische Grunderkrankung

mittlere Dosissteigerung 37 mg / 5,2 Jahre



nichtpsychotische Grunderkrankung

49 mg / 6,2 Jahre

Abb. 2 Dosissteigerung bei psychotischer u. nichtpsychotischer Grunderkrankung

○ BZO - Mißbrauch
● BZO - Abhängigkeit

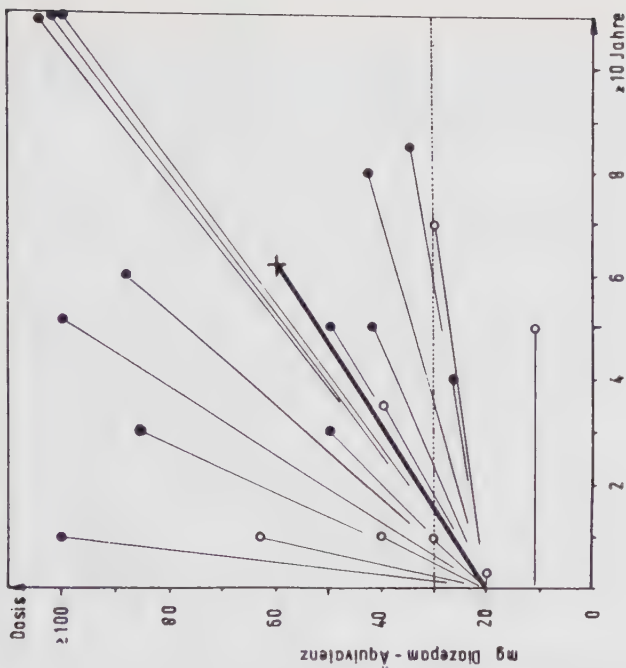
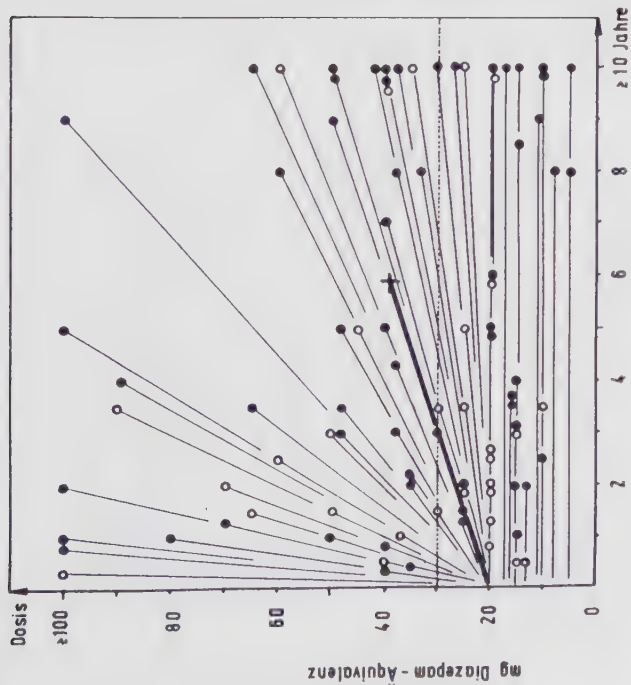


Abb. 3 Dosissteigerung bei primärer und sekundärer BZD - Einnahme

○ BZD - Mißbrauch
● BZD - Abhängigkeit

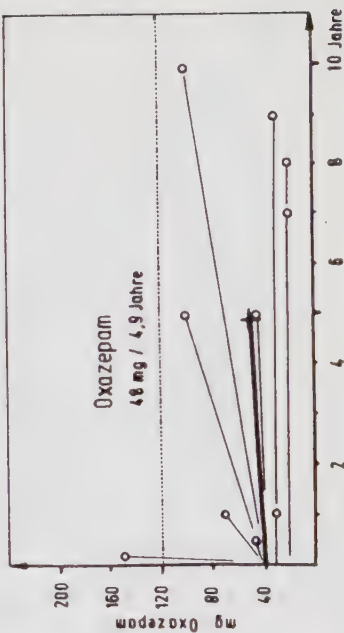
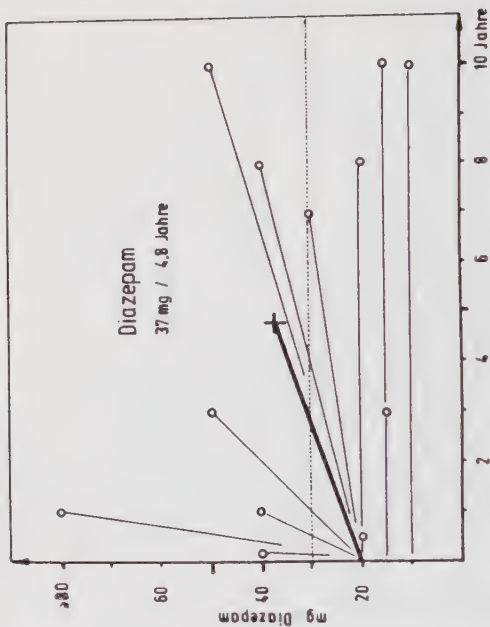
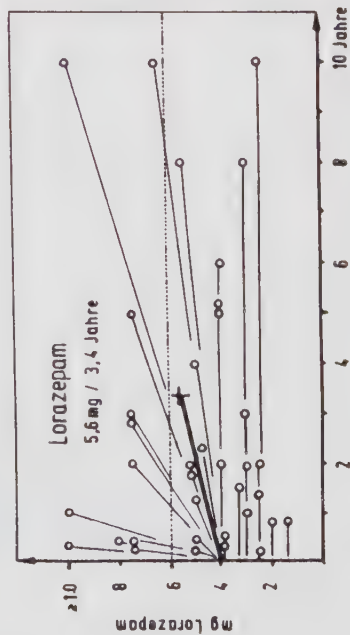
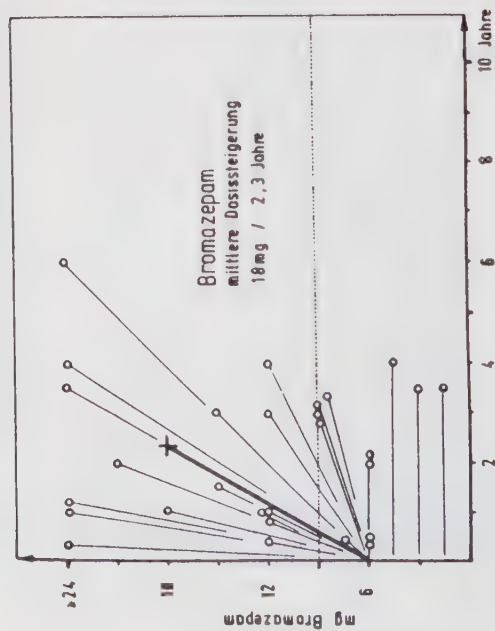


Abb. 4 Dosisssteigerung bei verschiedenen BZD - Derivaten

2.4. BZD-Mißbrauch/-Abhängigkeit und Dosissteigerung (s. Abb. 5)

Gemäß WHO-Definition wurde der BZD-Konsum bei 50 Patienten als Mißbrauch angesehen, bei 73 Patienten wurde Abhängigkeit angenommen. Das Ausmaß der Dosissteigerung wurde für beide Gruppen festgestellt und gegenübergestellt.

Bei den Patienten bei denen sich Abhängigkeit entwickelt hatte, lag der Anteil derer die mit der Dosierung noch im therapeutischen Bereich lagen (30 mg Diazepam-Äquivalenz) bei 38 %, die mittlere Einnahmedauer betrug in diesen Fällen 6,1 Jahre.

Patienten deren BZD-Einnahme als Mißbrauch klassifiziert wurde, waren zu 56 % mit der Dosierung im therapeutischen Bereich geblieben, die durchschnittliche Einnahmedauer betrug bei ihnen 3,4 Jahre. Obwohl die Dosierung im therapeutischen Bereich lag wurde bei diesen Patienten Mißbrauch angenommen, weil die BZD-Einnahme nicht oder nicht so lange indiziert war.

Dosissteigerung über den therapeutischen Bereich hinaus (>30 mg Diazepam-Äquivalenz) kam bei Abhängigkeit zu 62 % vor, von diesen Patienten wurde eine mittlere Enddosierung von 68 mg Diazepam-Äquivalenz innerhalb von durchschnittlich 6,6 Jahren erreicht.

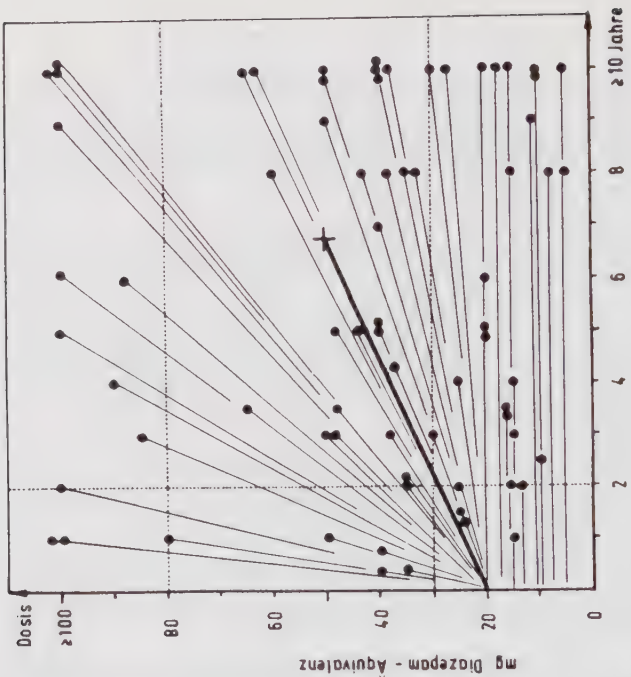
Patienten mit BZD-Mißbrauch hatten zu 44 % Dosissteigerung über den therapeutischen Bereich hinaus betrieben, dabei wurde eine durchschnittliche Enddosis von 54 mg in einer mittleren Einnahmedauer von 3,5 Jahren erreicht.

Der Anteil der Patienten mit BZD-Mißbrauch, die BZD nicht länger als 2 Jahre (non-long-term) eingenommen hatten betrug 47 %, sie hatten dabei eine Enddosierung von durchschnittlich 37 mg Diazepam-Äquivalenz erreicht, dagegen war der Anteil der Patienten bei denen sich Abhängigkeit entwickelt hatte mit 20 % wesentlich geringer, die durchschnittliche Enddosierung mit 62 mg wesentlich höher.

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, daß bei der Entwicklung von BZD-Abhängigkeit die Gebrauchsdauer einen größeren Einfluß als die Dosishöhe hat. So wurde in der Gruppe mit Mißbrauch zwar seltener Dosissteigerung vorgenommen, aber wenn dies geschah wurde das gleiche Dosismiveau erreicht, wie bei den Patienten mit Abhängigkeit und zwar in der Hälfte der Zeit.

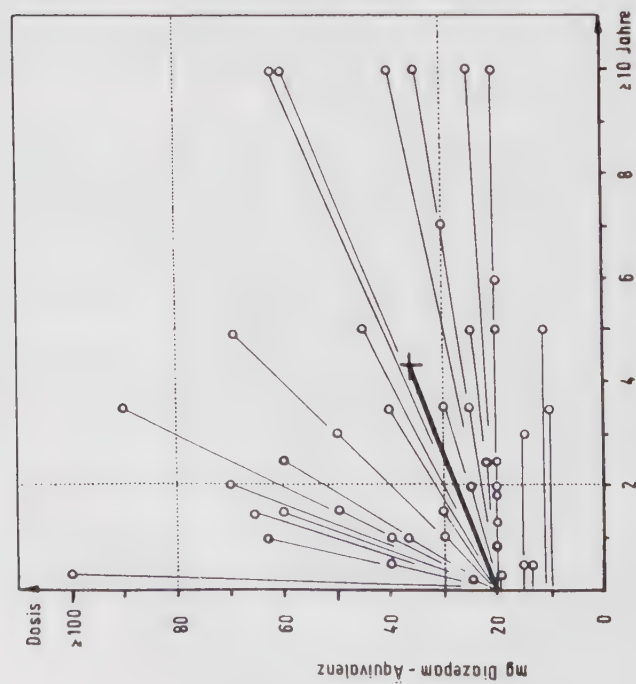
Bei denen die keine Dosissteigerung vorgenommen hatten (Dosierung im therapeutischen Bereich), war die Einnahmedauer bei Mißbrauch ebenfalls etwa halb so lang wie bei Abhängigkeit.

Dagegen hat bei einer Einnahmedauer von bis zu 2 Jahren (non-long-term) die Höhe der Dosierung einen stärkeren Einfluß auf die Abhängigkeitsentwicklung. So betrug hier der Mittelwert bei Abhängigkeit 62 mg Diazepam-Äquivalenz, bei Mißbrauch dagegen nur 37 mg.



BZD - Abhängigkeit

50 mg / 6,8 Jahre



BZD - Mißbrauch

mittlere Dosissteigerung 36 mg / 4,3 Jahre

Abb. 5 Dosissteigerung bei BZD - Mißbrauch und BZD - Abhängigkeit

2.5. BZD-Beschaffung

87 % der Patienten konnten sich BZD auf legalem Wege durch ärztliche Verschreibung verschaffen. An erster Stelle stand dabei der Hausarzt (25 %), mehrere Ärzte hatten 14 % konsultiert, vom Neurologen oder Psychiater bekamen 8 % BZD verschrieben. Bei 40 % der Patienten waren keine genaueren Angaben über den verschreibenden Arzt erfragt worden. Nur 13 % der Patienten hatten sich BZD illegal verschafft, 8 % als medizinisches Personal, 3 % von Personen ihres privaten Umfeldes, zu kriminellen Praktiken war es nicht gekommen.

Keine Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Beschaffungsmethode (legal/illegal) gab es zwischen den Patienten die mit ihrer Dosierung im therapeutischen Bereich blieben und denen die darüber dosierten.

Diejenigen die BZD in Überdosierung einnahmen (> 30 - 80 mg Diazepam-Äquivalenz) hatten häufiger den Hausarzt als andere Ärzte konsultiert, Patienten mit exzessiver Dosierung (> 80 mg) häufiger mehrere Ärzte.

2.6. Folgen des BZD-Mißbrauchs/-Abhängigkeit

- Psychische und somatische Folgen

Negative psychische oder somatische Folgen des BZD-Konsums konnten in 92 Fällen (76 %) insoweit ausgeschlossen werden, als daß entsprechend zu deutende Symptome nicht auftraten. Bei den anderen 24 % war die Differentialdiagnose zur psychiatrischen Grundkrankheit, zu einer organischen Krankheit oder zu einer organischen Hirnstörung anderer Genese zu klären.

Störungen die einer anderen Ursache (Schädel-Hirn-Trauma, Gefäßprozeß, frühkindlicher Hirnschaden, Alkoholismus in der Vergangenheit usw.) nicht zuzuordnen waren, ergaben sich in 20 Fällen mit psychischen oder neurologischen Auffälligkeiten.

Unter den psychischen Störungen standen Konzentrationsstörungen (9mal) an erster Stelle, gefolgt von Merkfähigkeitsstörungen (6mal) und Amnesien (5mal), des weiteren fanden sich Umständlichkeit, Perseverationen, Antriebsarmut und Somnolenz. Neurologische Störungen als Intoxikationszeichen wurden in 5 Fällen angenommen, dabei handelte es sich meist um Ataxie, jeweils einmal fand sich Muskelschwäche und Artikulationsstörungen.

Die in etwa 1/3 der Fälle durchgeführten testpsychologischen Untersuchungen (Benton-Test, HAWIE, Organikerindex) ergaben bei 24 % hirnrorganische Leistungsbeeinträchtigung. Mit der gleichen Häufigkeit wurden craniale Computertomogramme erstellt, bei denen sich zu 17 % Hirnatrophie zeigte.

In den Fällen von Hirnatrophie konnte 3 mal eine cerebrale Gefäßerkrankung und 3 mal Alkoholabhängigkeit in der Vergangenheit gefunden werden, bei den restlichen 5 Fällen fand sich regelmäßig ein Alter von über 65 Jahren, so daß es sich wahrscheinlich um Fälle von Altersatrophie handelte.

Hirnrorganische Leistungsbeeinträchtigung konnte 2 mal auf Alkoholabhängigkeit und 2 mal auf cerebrale Gefäßerkrankung zurückgeführt werden, 6 Fälle blieben ungeklärt und ein Zusammenhang mit der BZD-Einnahme ließ sich nicht völlig ausschließen.

In 3 Fällen wurde über Unfälle berichtet, 2 mal über einfaches Hinfallen mit Hämatomen, 1 mal mit Fraktur, ohne daß retrospektiv eine andere Ursache als BZD-Wirkung gefunden werden konnte.

- Soziale Folgen

Soziale Auswirkungen des BZD-Konsums waren bei den untersuchten Patienten nur schwer von den möglichen Folgen der Grundkrankheit zu trennen, bei einem großen Teil von ihnen war es sogar der BZD-Einnahme zu verdanken, daß die gestörte Arbeitskraft wieder hergestellt und die soziale Anpassung erleichtert wurde.

Immerhin konnten bei 37 % der Patienten negative soziale Konsequenzen (Beruf, Partner, Integration, Hospitalisierungen wegen Sucht) vermieden werden, bei diesen Patienten lag die durchschnittliche Dosierung mit 34 mg/d Diazepam-Äquivalenz knapp oberhalb des therapeutischen Bereiches, 83 % dieser Patienten nahmen nicht mehr als 50 mg/d ein.

Von 63 % der Patienten wurde über negative soziale Ereignisse berichtet. Führend waren dabei mit jeweils 26 % Partnerprobleme und Berufskonflikte, es folgten sozialer Rückzug (16 %), Arbeitslosigkeit u. Invalidität. Die mittlere Dosierung betrug bei diesen Patienten 51 mg/d Diazepam-Äquivalenz, 74 % nahmen nicht mehr als 50 mg/d ein. Bei denjenigen, die exzessive Dosissteigerung betrieben hatten (> 80 mg/d), kam es zu einem weiteren Anstieg des Anteils derer mit negativen Folgen, aber insbesondere bei denen mit Sekundärabusus war eine Häufung sozialer Probleme festzustellen.

Obwohl ein direkter Zusammenhang der BZD-Einnahme mit negativen sozialen Ereignissen retrospektiv nur selten sicher nachgewiesen werden konnte, war ein Einfluß bei hoher Dosierung insoweit wahrscheinlich, als daß mit steigender Dosierung negative soziale Ereignisse häufiger vorgekommen waren. So lag der Anteil negativer Folgen bei niedriger Dosierung (low-dose) bei 53 %, stieg bei Überdosierung (over-dose) auf 65 % an, um bei exzessiver Dosierung 80 % zu erreichen.

Zur BZD-Entzugsbehandlung hospitalisiert waren in der Vergangenheit 15 Patienten, in 9 Fällen war der Grund des jetzigen Aufenthaltes Suchtfolgen, 7 wollten sich freiwillig einer Entzugsbehandlung unterziehen; so daß insgesamt bei 25 % der Patienten wegen des Absetzens der BZD ein Klinikaufenthalt im Verlauf ihres bisherigen Lebens notwendig war.

- Suizidversuche

Von den 123 Patienten hatten 24 zum Zeitpunkt der Aufnahme oder früher einen Suizidversuch verübt, in 10 Fällen war dies der Grund der stationären Aufnahme, in den meisten Fällen ließ sich ein Zusammenhang mit der psychiatrischen Grunderkrankung herstellen, 13 Patienten hatten Depressionen unterschiedlicher Genese (6 neurotisch, 4 endogen, 3 reaktiv), der Rest verteilte sich auf Psychopathien und Schizophrenie. Unter den Patienten befanden sich 5 Fälle bei denen es unter exzessiver Dosierung zu einem Suizidversuch gekommen war, bei ihnen fand sich regelmäßig vorangegangene Alkoholabhängigkeit, die Suizidmethoden waren unterschiedlich, in 3 Fällen waren BZD beteiligt.

Bei den 24 Patienten stand unter den Suizidmitteln BZD an erster Stelle (72 %), zum Teil in Kombination mit Alkohol. In einem Fünftel der Fälle erfolgte der Versuch durch Gewalteinwirkung.

3. Auftreten von Entzugserscheinungen

Bei der Beurteilung der in der Entzugsphase aufgetretenen Symptome warf die Frage nach deren Genese differentialdiagnostische Schwierigkeiten auf.

Neben der Möglichkeit des Wiederauftretens von Originalsymptomen die bereits vor BZD-Einnahme bestanden, mußten auch Symptome der psychiatrischen Grundkrankheit abgegrenzt werden.

Das Auftreten von Symptomen in der Entzugsphase wurde in Anlehnung an Tyrer (54) dann als Entzugserscheinung gewertet, wenn mindestens 2 neue Symptome aufgetreten waren.

3.1. Entzugsmethode und zeitlicher Verlauf

Bei 62 % der Patienten wurde ein abrupter BZD-Entzug durchgeführt, den restlichen 38 % wurden die BZD langsam ausschleichend entzogen. Wegen fehlender Angaben in den Krankengeschichten konnte retrospektiv nicht mehr festgestellt werden, nach welchen Kriterien ausschleichender oder abrupter BZD-Entzug bei der Behandlung gewählt wurde.

Ein Zusammenhang mit der BZD-Dosierung und -Einnahmedauer konnte weitgehend ausgeschlossen werden. Die Patientenzusammensetzung hinsichtlich der Dosierung (low-dose, over-dose, high-dose) war bei beiden Entzugsmethoden annähernd gleich, ebenso verhielt es sich mit der Dauer der Einnahme (non-long-term/long-term). S. Abb. 6

Die durchschnittliche Dosierung betrug bei langsamen Ausschleichen 44 mg Diazepam-Äquivalenz bei einer mittleren Einnahmedauer von 6,2 Jahren, die entsprechenden Werte bei abruptem Absetzen waren 45 mg und 5,6 Jahre.

Keine Entzugserscheinungen wurden bei 43 % der Patienten registriert, 60 % von ihnen waren die BZD abrupt entzogen worden, bei 40 % langsam ausschleichend im Durchschnitt über 19 Tage, in der Regel wurde dazu das gleiche BZD-Derivat gegeben welches zuvor als Hauptmittel eingenommen wurde.

Bei den 57 % der Patienten bei denen Symptome auftraten die als Entzugserscheinungen interpretiert wurden, war in 64 % der Fälle abrupter BZD-Entzug durchgeführt worden, dabei traten die Symptome im Durchschnitt nach 3 Tagen auf und dauerten im Mittel 8 Tage, in 2 Fällen mit exzessiver Dosissteigerung 7 Wochen.

Langsames Ausschleichen über durchschnittlich 18 Tage wurde bei den restlichen 36 % die Entzugserscheinungen entwickelten vorgenommen, zumeist mit dem BZD-Derivat das zuvor eingenommen worden war. In diesen Fällen traten die Entzugserscheinungen im Durchschnitt erst 8 Tage nach Behandlungsbeginn auf und hielten im Mittel 10 Tage an.

In der Häufigkeit des Auftretens und der Dauer des Bestehens von Entzugserscheinungen ließen sich hinsichtlich der BZD-Entzugsmethode (abrupt und ausschleichend über 18 - 19 Tage) bei undifferenzierter Betrachtungsweise keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Beim ausschleichenden Entzug schien lediglich der Beginn der Entzugserscheinungen hinausgeschoben worden zu sein.

3.2. BZD-Einnahme und Entzugsmethode

Zur Untersuchung des Einflusses der BZD-Einnahme auf die Häufigkeit von Entzugserscheinungen wurden BZD-Dosierung und Einnahmedauer für jeden Patienten in ein Diagramm aufgetragen, und das Auftreten oder Ausbleiben von Entzugserscheinungen markiert (s. Abb. 7).

Für Lorazepam und die übrigen BZD wurden getrennte Darstellungen wegen unterschiedlicher Bedingungen gewählt, bei Lorazepam-Einnahme traten nämlich nach kürzerer Gebrauchszeit (Mittelwert = 4,8 Jahre) und geringerer Dosierung (Mittelwert = 34 mg Diazepam-Äquivalenz) Entzugserscheinungen auf als bei anderen BZD-Derivaten (8,5 Jahre u. 59 mg).

-low-dose-abuse

Bei den Patienten die BZD nur bis 30 mg Diazepam-Äquivalenz einnahmen, fielen nach überwiegender oder ausschließlicher Lorazepam-Einnahme zu 75 % Entzugserscheinungen auf, dagegen wurden bei denen die andere BZD-Derivate eingenommen hatten, in diesem Dosierungsbereich nur in 41 % der Fälle Entzugserscheinungen festgestellt.

Bei vorangegangener Lorazepam-Einnahme traten bei abruptem Absetzen ebenso wie bei langsamem Ausschleichen in 75 % der Fälle Entzugserscheinungen auf, bei der Einnahme anderer BZD-Derivate fand sich ebenfalls kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit von Entzugserscheinungen bei unterschiedlicher Entzugsmethode (39 % bzw 43 %).

Bei einer Einnahmedauer von mehr als 5 Jahren konnte jedoch ein günstiger Einfluß des langsamen Ausschleichens gegenüber dem abrupten Absetzen bei der Vermeidung von Entzugserscheinungen gefunden werden (50 % gegenüber 100 %), wenn andere BZD-Derivate als Lorazepam eingenommen wurden.

-over-dose-abuse

Patienten die BZD in einer Dosierung einnahmen, die in einem Bereich von >30 - 80 mg Diazepam-Äquivalenz lag und dabei Lorazepam bevorzugten, waren zu 83 % von Entzugserscheinungen betroffen, der Mittelwert der Dosierung in dieser Gruppe betrug 9,8 mg Lorazepam (49 mg Diazepam-Äquivalenz).

Die durchschnittliche Dosierung der Patienten die bevorzugt andere BZD-Derivate einnahmen betrug 47 mg Diazepam-Äquivalenz, bei ihnen waren zu 47 % Entzugserscheinungen aufgetreten.

Im Gegensatz zu vorangegangener Lorazepam-Einnahme bei der die Entzugsmethode keinen Einfluß auf die Häufigkeit von Entzugssymptomen zeigte (jeweils 83 %), war bei der Einnahme anderer BZD-Derivate das Ausschleichen mit nur 22 % Entzugserscheinungen erfolgreicher als das abrupte Absetzen mit einem Wert von 52 %.

-high-dose-abuse

In 15 Fällen war es zu exzessiver Dosissteigerung über 80 mg Diazepam-Äquivalenz hinaus gekommen. Regelmäßig waren andere BZD-Derivate als Lorazepam verwendet worden, die durchschnittliche Enddosierung betrug 126 mg Diazepam-Äquivalenz.

Beim Absetzen der BZD traten in 80 % der Fälle Entzugserscheinungen auf, bei langsamem Ausschleichen in einer etwas geringeren Häufigkeit als bei abruptem Absetzen (71 % bzw. 88 %), wobei die geringen Fallzahlen die Aussagekraft allerdings einschränken.

-non-long-term-abuse

Patienten die BZD nicht länger als 2 Jahre eingenommen hatten, entwickelten in 35 % der Fälle Entzugserscheinungen, wenn sie zuvor andere BZD-Derivate als Lorazepam verwendeten welches einen Anteil von 69 % aufwies.

Der Einfluß unterschiedlicher Entzugsmethoden auf das Auftreten von Entzugserscheinungen konnte wegen der z.T. zu geringen Fallzahlen nicht gesichert werden.

low-dose/non-long-term-abuse

In den Fällen in denen die Dosierung im niedrigen Bereich blieb (30 mg Diazepam-Äquivalenz), sind, sofern andere BZD-Derivate als Lorazepam eingenommen worden waren, in keinem Fall Entzugserscheinungen aufgetreten, 75 % von ihnen waren die BZD abrupt entzogen worden. Dagegen ist die Einnahme von Lorazepam in niedriger Dosierung (bis 6 mg) und einer Einnahmezeit von bis zu 2 Jahren mit einer Rate von 67 % Entzugserscheinungen belastet gewesen. Erst bei einer Einnahmedauer von unter einem Jahr wurden Lorazepam-Entzugserscheinungen seltener.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Häufigkeit von Entzugserscheinungen mit der Höhe der Dosierung erheblich zunimmt. Dies gilt vor allem für die Einnahme anderer BZD-Derivate als Lorazepam, welches im Gegensatz dazu bereits im niedrigen Bereich (low-dose) in einer Häufigkeit für Entzugserscheinungen verantwortlich ist, wie sie sonst erst in überhöhter Dosierung auftritt. Bei low-dose-abuse mit einer Einnahmedauer von bis zu 2 Jahren sind keine Entzugserscheinungen zu beobachten gewesen, wenn zuvor andere BZD-Derivate als Lorazepam eingenommen worden waren. Langsames Ausschleichen ist bei Beendigung der BZD-Einnahme in der Vermeidung von Entzugserscheinungen dem abrupten Absetzen überlegen, besonders erfolgreich ist diese Entzugsmethode bei höherer Dosierung, sehr langer Einnahmedauer und bei vorangegangener Einnahme anderer BZD-Derivate als Lorazepam.

-Kurzzeit-/Langzeit-BZD

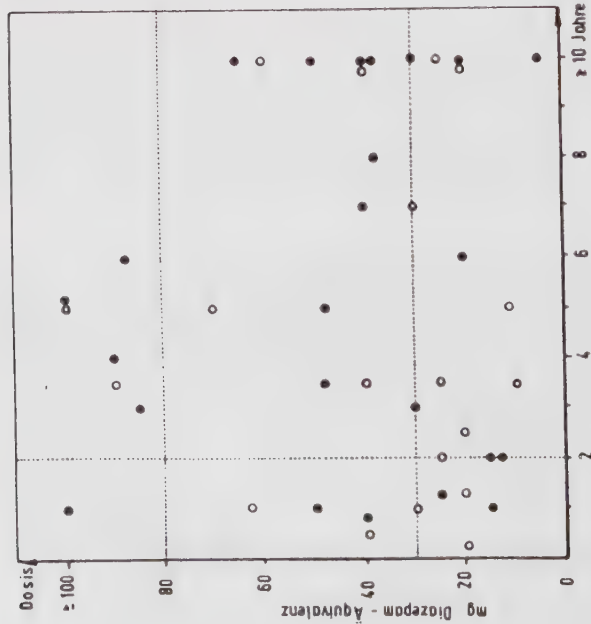
Von den untersuchten Patienten hatten 68 % überwiegend oder ausschließlich Kurzzeit-BZD eingenommen, nach abruptem Absetzen traten in 69 % der Fälle Entzugserscheinungen auf gegenüber 64 % beim langsamen Ausschleichen.

32 % der Patienten hatten ein Langzeit-BZD eingenommen, bei ihnen traten ebenso wie beim abrupten Absetzen auch beim Ausschleichen zu 27 % Entzugserscheinungen auf.

Das Auftreten von Entzugserscheinungen schien wesentlich von der Pharmakokinetik der verwendeten BZD-Derivate mitbestimmt zu werden, so sind 84 % aller aufgetretenen Entzugserscheinungen auf die Einnahme eines Kurzzeit-BZD zurückzuführen gewesen, dabei muß allerdings bedacht werden, daß es sich zu 79 % um die anxiolytischen BZD Bromazepam und Lorazepam handelte, so daß nicht nur die Halbwertszeit sondern auch die anxiolytische Wirkkomponente von Bedeutung sein könnte.

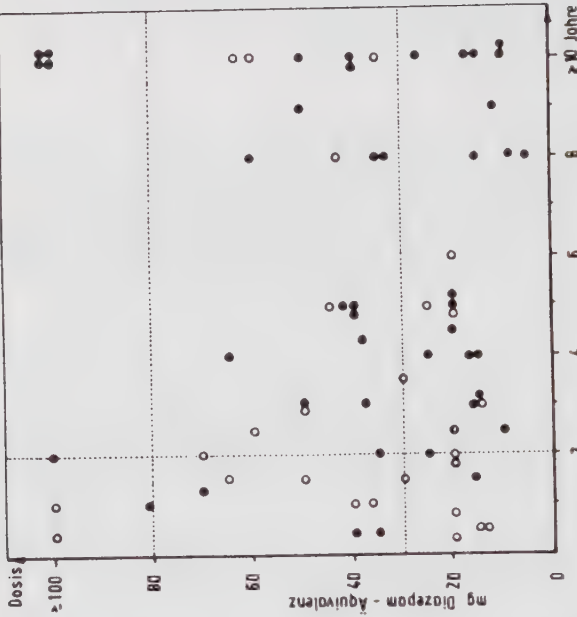
Wirkdauer von BZD-Derivaten n.arznei-telegramm 9/1981(2)

langwirksame Substanzen : (Halbwertszeit 20 - 100 h)	Chlordiazepoxid, Diazepam, Clorazepat, Präzepam, Flurazepam, Clobazam
kurzwirksame Substanzen : (Halbwertszeit 10 - 30 h)	Bromazepam, Oxazepam, Lorazepam, Flunitrazepam, Lormetazepam
Ultrakurzwirksame Substanzen : (Halbwertszeit ca. 5 h)	Temazepam, Clothiazepam, Triazolam



langsames Ausschleichen

Mittelwert : 44 mg / 5,2 Jahre



abruptes Absetzen

Mittelwert : 45 mg / 5,6 Jahre

Abb 6 Entzugsmethode und BZD - Einnahme

○ keine Entzugserscheinungen
● Entzugserscheinungen

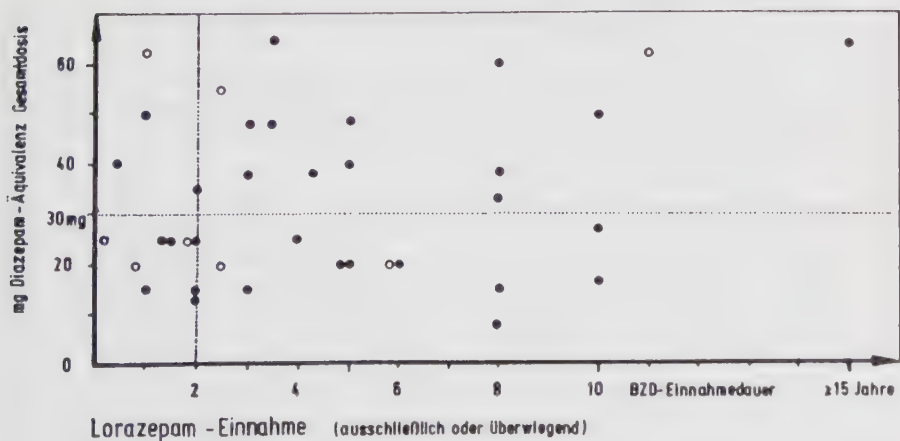
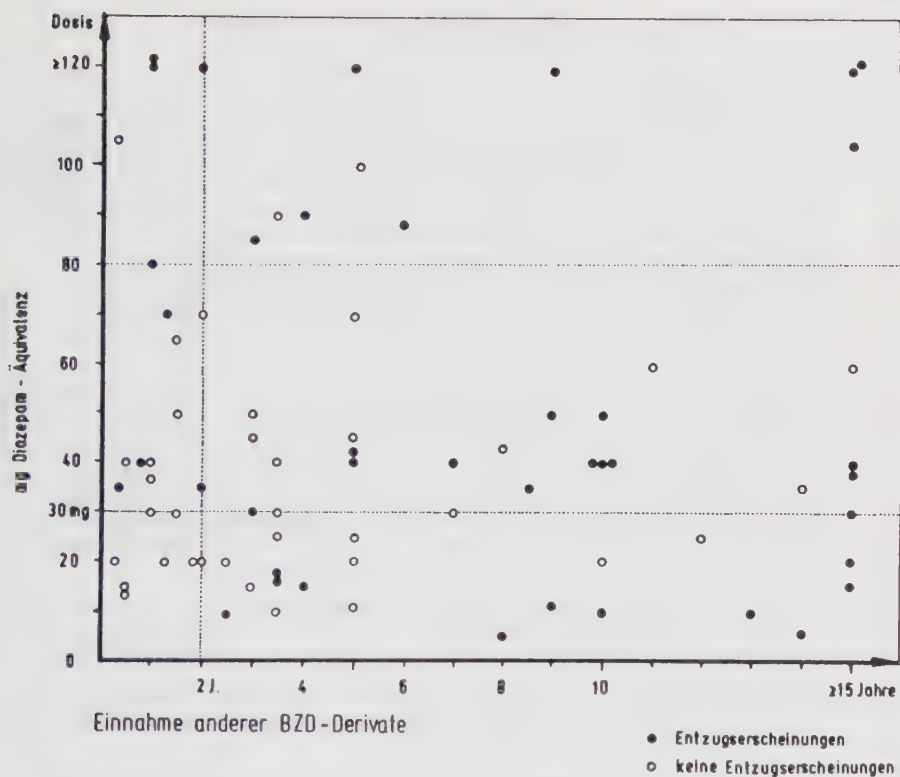


Abb. 7 Auftreten von Entzugserscheinungen bei Einnahme von Lorazepam und anderen BZD-Derivaten

4. Art der Entzugerscheinungen

4.1. Entzugssymptome

Von den untersuchten 123 Patienten entwickelten 70 (57 %) nach dem Absetzen der BZD Entzugerscheinungen. Unter den Symptomen somatischer Natur führten vegetative Störungen mit 77 % (n=70), wobei Schlafstörungen mit 54 % und vermehrtes Schwitzen mit 47 % am häufigsten vorgekommen waren. Weitaus seltener war es zu Herzklopfen/Tachykardie (17 %) sowie Kopfschmerzen/-druck, gastrointestinalen Beschwerden und Schwindel gekommen (je 6 mal).

Neuromuskuläre Symptome traten mit einer Häufigkeit von 60 % (n=70) auf, dabei stand Tremor bzw. Zittern im Vordergrund (56 %), in 5 Fällen bestand Glieder- und Muskelschmerz, einmal trat ein zerebraler Krampfanfall auf.

Unter den Entzugerscheinungen psychischer Natur waren Störungen des Affekts mit 79 % (n=70) am häufigsten vorgekommen, dabei stand innere Unruhe mit 66 % an erster Stelle, gefolgt von Angst und Dysphorie/Depressivität mit jeweils 21 %. In jeweils 3 Fällen trat Aggressivität und Affektlabilität ohne Zusammenhang mit psychotischer Symptomatik auf. Bei 9 Patienten wurden Störungen des Antriebs und der Psychomotorik beobachtet, die sich bei 7 Patienten als motorische Unruhe, bei 2 als Antriebsminderung äusserten. In 2 Fällen traten diese Symptome im Zusammenhang mit psychotischer Symptomatik auf.

Störungen der Wahrnehmung wurden 6 mal beobachtet, nur in einem Fall ohne Zusammenhang mit psychotischer Symptomatik. Zweimal bestand Hyperakusis mit Dröhnen im Kopf, in einem Fall traten zusätzlich Parästhesien und Halluzinationen hinzu.

Zu Halluzinationen war es bei insgesamt 5 Patienten gekommen, dabei handelte es sich 4 mal um optische, 3 mal um akustische und 1 mal um olfaktorische Wahrnehmungsstörungen.

Orientierungsstörungen wurden bei 3 Patienten beschrieben, dabei handelte es sich um Entzugerscheinungen von delirantem Charakter, optische Halluzinationen wurden dabei nur einmal beobachtet.

Zu Wahn und Ich-Störungen war es bei 3 Patienten gekommen, jeweils im Zusammenhang mit weiterer psychotischer Symptomatik. Zweimal bestanden zusätzlich Halluzinationen, einmal Orientierungsstörungen.

Tab. 4 : Art und Häufigkeit von Entzugssymptomen (Mehrfachnennungen)

Entzugsserscheinungen	Anzahl	Häufigkeit in %	
		n = 70	n = 123
<u>vegetative Störungen</u>	54	77,1	43,9
Schlafstörungen	38	54,3	30,9
vermehrtes Schwitzen	33	47,1	26,8
Herzklopfen/Tachykardie	12	17,1	9,8
Schwindel	6	8,6	4,9
Kopfschmerz/Kopfdruck	6	8,6	4,9
gastrointest. Beschwerden	6	8,6	4,9
<u>neuromuskuläre Störungen</u>	42	60,0	34,1
Tremor/Zittern	39	55,7	31,7
Glieder- u. Muskelschmerz	5	7,1	4,1
Muskelschwäche	2	2,9	1,6
zerebraler Krampfanfall	1	1,4	0,8
<u>Affektstörungen</u>	55	78,6	44,7
innere Unruhe	46	65,7	37,4
Angst	15	21,4	12,2
Dysphorie/Depressivität	15	21,4	12,2
Affektlabilität	4	5,7	3,3
Aggressivität	3	4,3	2,4
<u>Antriebs-/psychomotorische Störungen</u>	9	12,9	7,3
motorische Unruhe	7	10,0	5,7
Antriebsminderung	2	2,9	1,6
<u>Wahrnehmungsstörungen</u>	6	8,6	4,9
optische Halluzinationen	4	5,7	3,3
akustische Halluzinationen	3	4,3	2,4
olfaktorische Halluzinationen	1	1,4	0,8
Hyperakusis mit Dröhnen im Kopf	2	2,9	1,6
Paraesthesien	1	1,4	0,8
<u>Orientierungsstörungen</u>	3	4,3	2,4
<u>Wahn/Ich-Störungen</u>	3	4,3	2,4

4.2. Entzugssyndrome

Allgemeines

Die nach dem Absetzen der BZD auftretenden Symptome wurden bei 70 Patienten als Entzugssyndrome beurteilt. Dabei handelte es sich um mindestens zwei, bei den Patienten bis dahin nicht beobachteten Symptome, die in Anlehnung an Tyrer (54) als Entzugserscheinungen gewertet wurden.

Bei 76 % (n=70) trat ein Symptomenkomplex mit den Minorsymptomen der Entzugserscheinungen vom Barbituratyp von unterschiedlicher Intensität auf (Minorentzugssyndrom).

Acht Patienten entwickelten Entzugserscheinungen von ungewöhnlichem Charakter, wie sie bei den Majorsymptomen der Entzugserscheinungen vom Barbituratyp vorkommen (Major-Entzugssyndrome). Dabei handelte es sich einmal um einen zerebralen Krampfanfall, 4 Patienten hatten ein delirantes Syndrom entwickelt, in 3 weiteren Fällen traten Psychosen von unterschiedlichem Erscheinungsbild auf.

Neun Patienten entwickelten ein Entzugssyndrom von sehr geringer Intensität mit innerer Unruhe, Schlafstörungen und Ängstlichkeit. Sie hatten zumeist BZD jahrelang in therapeutischer Dosierung eingenommen (Therapeutic-dose-withdrawal-syndrom, Lit.11).

-Therapeutic-dose-withdrawal-syndrom

Das bei 9 Patienten beobachtete Syndrom mit den Symptomen innere Unruhe, Schlafstörungen und Ängstlichkeit war nach meist ausschleichendem Entzug der BZD aufgetreten. Vorangegangen war BZD-Einnahme in therapeutischer Dosierung oder geringfügig oberhalb des therapeutischen Bereiches über einen Einnahmezeitraum von länger als 2 Jahren (Abb. 8).

Lorazepam-Einnahme kam bei diesem Syndrom nur einmal vor, meist hatte sich unter therapeutischer Dosierung bei diesem Derivat eine schwere Entzugssymptomatik entwickelt.

-Minorentzugssyndrome

Bei 53 Patienten war ein Entzugssyndrom mit den typischen Entzugssymptomen des Barbiturattyps aufgetreten. Unter den Symptomen führten innere Unruhe, Schlafstörungen und vermehrtes Schwitzen in etwa gleicher Häufigkeit; etwas seltener waren Tremor und Herzklopfen/Tachykardie zu beobachten gewesen.

Auffallend war, daß diese Erscheinungen als Äquivalente der Angst interpretiert werden können, die jedoch nur in 21 % der Fälle als Entzugssymptom angegeben wurde, ebenso häufig wie Dysphorie/Depressivität.

Zu zusätzlichen Störungen der sensorischen Perzeption war es in 2 Fällen gekommen, wobei es sich um Hyperakusis und Paraesthesien handelte.

Bei 29 der 53 Patienten die ein Minorentzugssyndrom entwickelt hatten, waren die Entzugserscheinungen mild ausgeprägt, bei ihnen waren 2-3 neue Symptome vegetativer, neuromuskulärer oder psychischer Natur aufgetreten. Minorentzugssyndrome von stärkerer Intensität (mehr als 3 neue Symptome) wurden bei 24 Patienten beobachtet, wobei es sich vor allem um solche Fälle handelte, in denen BZD in hoher Dosierung und/oder über einen langen Zeitraum eingenommen wurden (Abb. 8).

Bei vorangegangener Lorazepam-Einnahme traten stark ausgeprägte Minorentzugssyndrome schon bei einer wesentlich geringeren Einnahmedauer häufiger auf als bei Einnahme anderer BZD-Derivate.

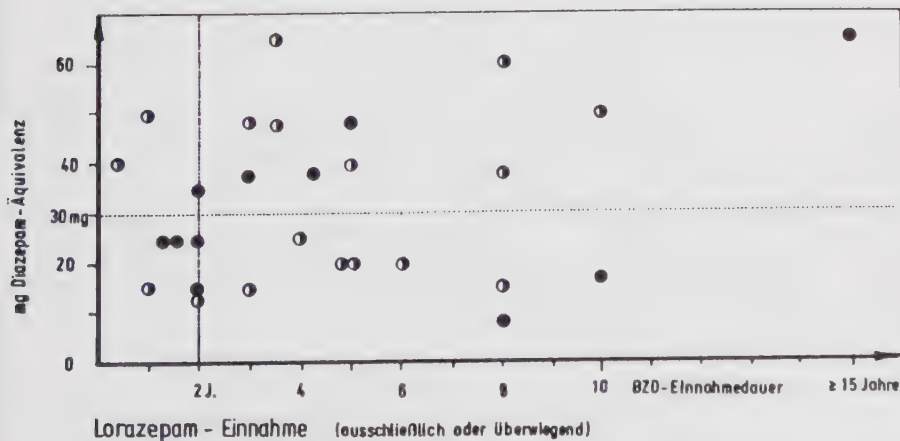
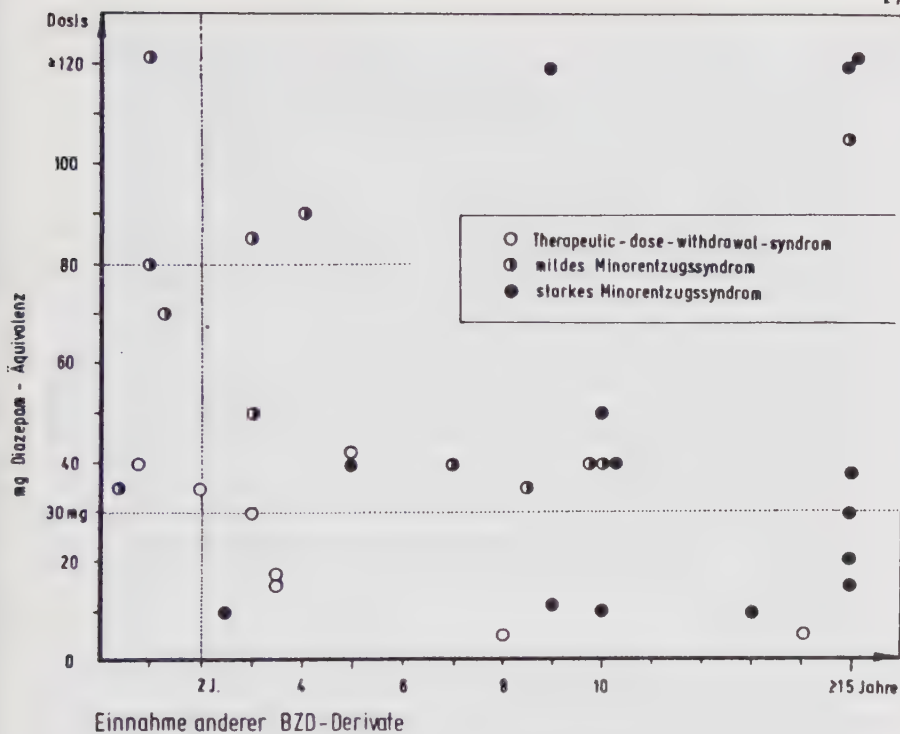


Abb. 8 Minorentzugssyndrome bei Einnahme von Lorazepam und anderen BZD-Derivaten

-Majorentzugssyndrome

Unter den beobachteten 123 Patienten sind 8 Fälle von Majorentzugssyndromen nach abruptem Absetzen der BZD aufgetreten.

In einem Fall trat ein zerebraler Krampfanfall nach dem Absetzen relativ geringer BZD-Dosierung von zuletzt 70 mg Oxazepam und 3 mg Lorazepam (33 mg Diazepam-Äquivalenz) und einer Einnahmedauer von insgesamt 8 Jahren auf.

Bei 4 Patienten hatten sich nach plötzlichem Absetzen der BZD delirante Syndrome entwickelt. In diesen Fällen waren sehr hohe Werte für die durchschnittliche BZD-Dosierung (105 mg Diazepam-Äquivalenz) und Einnahmedauer (8 Jahre) vorgekommen.

Ein paranoid-halluzinatorisches Syndrom entwickelten 2 Patienten nach dem Absetzen der BZD, die zuvor in einer Dosierung von 4,5 bzw. 15 mg Bromazepam (15 bzw. 50 mg Diazepam-Äquivalenz) über einen Zeitraum von 4 bzw. 9 Jahren eingenommen wurden.

Bei einer Patientin begann die Entzugssymptomatik mit Halluzinationen bei klarem Bewußtsein und wurde von ausgeprägter Affektlabilität über mehrere Monate abgelöst. Vorausgegangen war extreme BZD-Dosissteigerung von zuletzt 60 mg Bromazepam, 45 mg Flurazepam und 15 mg Oxazepam (204 mg Diazepam-Äquivalenz), wobei die Einnahmedauer einen Zeitraum von 23 Jahren erreichte.

Ein Patient entwickelte nach dem Absetzen der BZD ein ähnliches Erscheinungsbild wie die zugrunde liegende Grundkrankheit (schizoaffektive Psychose), wobei der Zustand durch depressiv-ängstliche Färbung geprägt war.

Das Auftreten von Majorentzugssyndromen nach Lorazepam-Einnahme ist im Gegensatz zum häufigen Auftreten von Minorentzugssyndromen bei diesem BZD-Derivat relativ selten zu beobachten gewesen.

Majorentzugssyndrome sind überwiegend bei höherer BZD-Dosierung aufgetreten (over-dose, high-dose), es gab jedoch auch 2 Fälle bei denen therapeutische Dosierung (low-dose) vorausgegangen war, allerdings betrug hier die Einnahmedauer 4 bzw. 10 Jahre (Abb. 9).

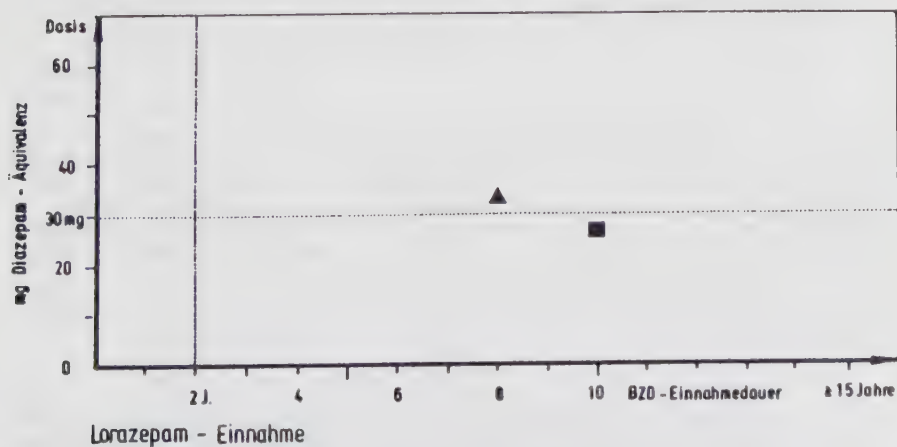
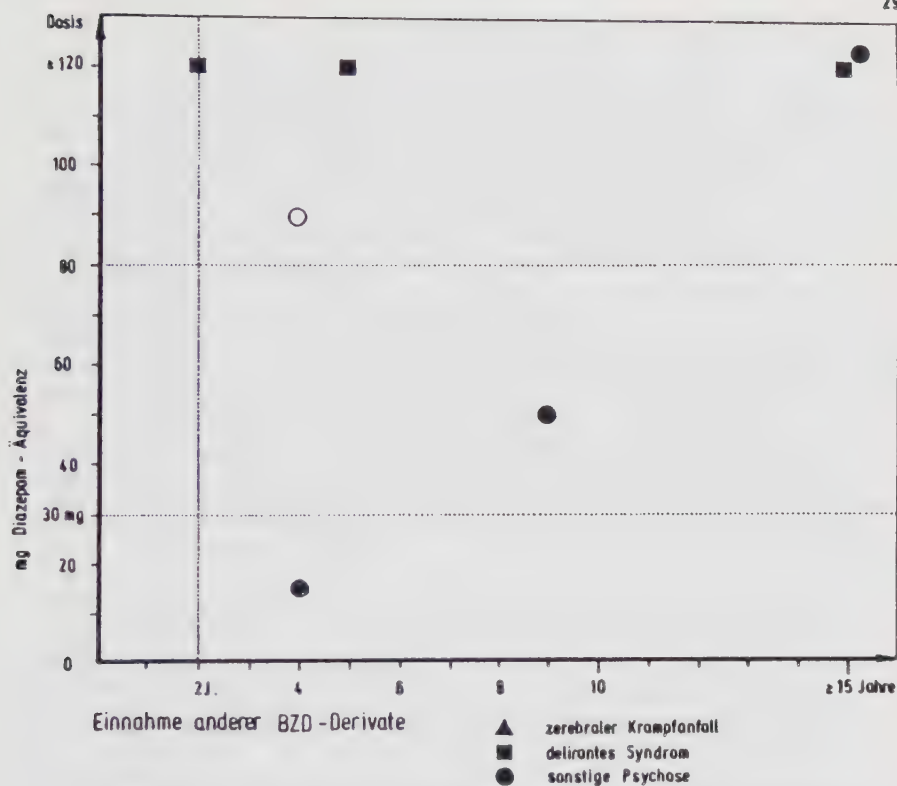


Abb. 9 Majorentzugssyndrome bei Einnahme von Lorazepam und anderen BZD-Derivaten

4.3. Kasuistiken der Majorentzugssyndrome

Fall 1 :

Die 38-jährige verheiratete Hausfrau betrieb 8 Jahre (seit 1973) im Rahmen einer neurotischen Depression bei Minderbegabung und chronischem Partnerkonflikt Mißbrauch mit verschiedenen BZD. Im letzten halben Jahr vor der Aufnahme in die psychiatrische Klinik war es zu Dosissteigerung gekommen, zeitweise wurden täglich 5-7 Tabl. Adumbran^R (50 - 70 mg Oxazepam) in Kombination mit 2-5 Tabl. Tavor^R (2 - 5 mg Lorazepam) eingenommen. Am 2.7.81, dem Aufnahmetag hatte die Patientin morgens noch BZD genommen, in der Klinik wurden diese nicht weiter gegeben sondern auf die Gabe von Chloralhydrat^R übergegangen. Daraufhin trat nach 3 Tagen am 5.7. vermehrt innere Unruhe auf und um 17 Uhr 50 entwickelten sich tonisch-klonische Krämpfe vom Grand-mal-Typ mit postparoxysmaler Verwirrtheit und Amnesie, die mit intramuskulärer Valium^R-Applikation sowie anschließender oraler Valium-Gabe behandelt wurden. Zu einem erneuten Auftreten von Krämpfen kam es nach 2 Stunden, die durch Wiederholung der Behandlung endgültig zum Abklingen gebracht werden konnten. Untersuchungsbefund : Das EEG zeigte einen Tag nach der stationären Aufnahme rasche Tätigkeit, die sich bei Wiederholung der Untersuchung am 6.7., einen Tag nach dem Auftreten der Krampfanfälle, wieder normalisiert hatte.

Fall 2 :

Die 40-jährige verheiratete Hausfrau betrieb im Rahmen einer neurotischen Depression bei chronischem Partnerkonflikt seit 10 Jahren (ab 1971) Mißbrauch mit verschiedenen BZD. 1974 begann sie die Dosierung zu steigern, zeitweise bis zu täglich 60 mg Valium^R in Kombination mit Adumbran^R 40 mg/d. In den letzten Monaten vor der stationären Aufnahme erfolgte wegen zunehmender Angstzustände die Einnahme von Tavor^R bis zu 12,5 mg/d, gelegentlich zusätzlich Adumbran und Valium. Am Aufnahmetag, dem 10.4.81 erhielt sie Tavor 1 mg (Lorazepam) und einmalig Melleril^R (Thioridazin) 100 mg, in der darauf folgenden Nacht klagte sie über Brechreiz und wurde am Boden kauend vorgefunden, wie sie sich mit imaginierten Schlangen unterhielt. Am 11.4. wurden letztmalig BZD (2 mg Tavor) gegeben und ab 12.4. auf Taxilan^R (Perazin) übergegangen. In der Nacht zu 13.4. war sie sehr unruhig, ängstlich, zitterte, tachycard, klagte über Angst und Schlaflosigkeit und glaubte aus dem Fenster springen zu müssen. In den folgenden 3 Wochen war das psychopathologische Bild durch innere und psychomotorische Unruhe, Agitation und Angstzustände gekennzeichnet. Ab 7.5. wurde die Behandlung mit 3 Tabl./d Limbatriil forte^R (30 mg/d Chlordiazepoxid) fortgesetzt, worauf die Patientin jedoch nur mäßig ansprach, so daß es sich bei dem beschriebenen Zustand möglicherweise eher um Symptome der psychiatrischen Grundkrankheit als um Entzugerscheinungen gehandelt hat. Untersuchungsbeefunde : Das EEG zeigte bei der Aufnahme eine rasche, unregelmäßige Tätigkeit, das craniale CT ein verplumptes Ventrikelsystem.

Fall 3 :

Der 39-jährige verheiratete KFZ-Mechaniker nahm nach vorangegangenen Alkoholmißbrauch seit 15 Jahren wegen Schlafstörungen im Zusammenhang mit einer neurotischen Depression bei chronischem Ehekonflikt, Familien- und Berufsproblemen verschiedene BZD in steigender Dosierung ein. In den letzten Jahren wurden vom Patienten bis zu 6-8 Tabl. Lexotanil^R

(36 - 48 mg Bromazepam) täglich in Kombination mit Tavor[®] eingenommen, die er sich bei verschiedenen Ärzten beschaffte. Während einer körperlichen Entzugsbehandlung in einer auswärtigen Klinik, 8 Wochen vor der stationären Aufnahme in die Universitätsklinik trat über 2 Tage anhaltende Verwirrtheit mit dem Versuch aus dem Fenster zu springen auf, die sich auf die Gabe von Tavor[®] prompt zurückbildete. Nach ausschleichender BZD-Behandlung wurde der Patient mit Melleril[®] und Laevothyrol[®] in die nervenärztliche Weiterbehandlung entlassen, mußte jedoch wegen Exazerbation der psychiatrischen Grunderkrankung erneut stationär aufgenommen werden.

Fall 4

Die 50-jährige ledige Postbeamtin betrieb wegen Schlafstörungen und aus Angst im Beruf zu versagen seit 10 Jahren Mißbrauch mit täglich 2 - 3 Tabl. Tavor[®] (2 - 3 mg Lorazepam), 1 Tabl. Mogedan[®] (5 mg Nitrazepam) und 1 Tabl. Limbatri[®] forte[®] (10 mg Chlordiazepoxid), zu Dosissteigerung sei es nicht gekommen. Wegen einer tiefen Beinvenenthrombose wurde die Patientin am 13.7.82 in die medizinische Universitätsklinik aufgenommen, wo die BZD-Einnahme abrupt abgebrochen wurde. Nach mehrmaligem psychiatrischem Konsil wurde sie am 23.7. in die Universitätsnervenklinik übernommen. Die Entzugssymptomatik begann 5 Tage nach dem Absetzen, mit einem substuporös-submutatisches Syndrom über 5 Tage mit anschließender unscharfer zeitlicher Orientierung über 12 Tage. An somatischen Abstinenzerscheinungen traten massive Schlafstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen und leichter Tremor auf. Ab 20.7. wurde sie zunehmend depressiv, wirkte ängstlich und mißtrauisch und äußerte paranoide Ideen. In der Folgezeit standen Klagen über innere Unruhe, Niedergeschlagenheit, Vergesslichkeit und Schlafstörungen im Vordergrund. Am 30.8. wurde die Patientin mit der Abschlußmedikation Aponal[®] (Doxepin) 125 mg/d und dem niederpotenten Neuroleptikum Dominal[®] (Prothipendyl) 80 mg/d in gut gebessertem Zustand in die hausärztliche Weiterbehandlung entlassen.

Untersuchungsbefunde: Craniales CT: multiple stippchenförmige Verkalkungen, die als postentzündlich gedeutet wurden, kein Hinweis für frische Blutung, diskrete Erweiterung der Seitenventrikel, keine kortikale Atrophie. EEG: rasche Tätigkeit, Funktionslabilität.

Fall 5:

Der 32-jährige aus Polen stammende Arzt entwickelte im Zusammenhang mit der Pflege seiner an einem Karzinom leidenden Mutter, sozialer Isolierung und erheblichen beruflichen Anforderungen Schlafstörungen und nahm deshalb seit 2 Jahren Rohypnol[®] (Flunitrazepam), wobei er die Dosis von anfangs 1 Tablette auf zuletzt 18 Tabl./d (entspricht 36 mg) steigerte. Nach dem Tod der Mutter wollte er von den Tabletten loskommen und stellte am 8.10.82 die Rohypnol-Einnahme abrupt ein. In den folgenden Nächten konnte er nicht schlafen, war sehr unruhig und hat einmal kollabiert, zudem habe er unter Weinkrämpfen und Luftnot gelitten, sich am ganzen Körper verkrampft gefühlt, kaum gegessen und gemeint, seine Kräfte verlassen ihn und er müsse sterben. Die Symptomatik führte am 12.10. zur stationären Aufnahme in die psychiatrische Universitätsklinik, wo der Patient depressiv, hoffnungslos, klagend, anklammernd und hilflos wirkte. Therapeutisch wurde die Applikation von Rohypnol in Einzeldosen von 1 mg in Abhängigkeit vom klinischen Zustandsbild vorgesehen. Nach der Gabe von 2 mg Rohypnol besserte sich sein Befinden schlagartig, er wurde aufgeschlossen, freundlich, gesprächsbereit und fühlte sich deutlich wohler. An den folgenden 2 Tagen erhielt er je 2 mg Rohypnol, am

3.Tag, dem 15.10. blieb er, da er psychopathologisch unauffällig erschien, ohne Medikation.

Am Abend des 16.10. entwickelte der Patient ein Entzugsdelir: Er war zeitlich und örtlich desorientiert; kletterte durch ein Fenster, lief barfuß im Pyjama im Garten umher und berichtete, er sei auf einer jüdischen Hochzeit eingeladen gewesen und habe Musik gehört. Später packte er seine Sachen zusammen und versuchte die Station zu verlassen, um an der vermeintlichen Hochzeit seiner Schwester teilzunehmen.

An den darauffolgenden 2 Tagen war der Patient weiterhin sehr unruhig und gereizt, während des Schlafs schreckte er oft auf und sprach dabei unzusammenhängende Satzketten. Er unterhielt sich mit Verstärkungen, hielt zeitweise einen imaginierten Telefonhörer, redete in verschiedenen Sprachen durcheinander und lachte zeitweilig grimasierend vor sich hin.

Applikation von Distraneurin^R (Clomethiazol) 2 bis 3 g/d zeigte keinen Erfolg, dagegen kam es zum raschen Abklingen der deliranten Symptomatik als er ab 19.10. wieder Rohypnol 5mg/d erhielt. Rohypnol wurde langsam über 4 Wochen in Reduktionsschritten von 1 mg bis zum 18.11. ausgeschlichen, während dieser Zeit stand eine subdepressive Stimmungslage, Gefühl der Kraftlosigkeit und Schlafstörungen im Vordergrund. Ab 19.11. wurde Dominal^R (Prothipendyl) zum Schlafen angeordnet, zwei Tage später kam der Patient von einem Ausgang zurück, war zeitlich unscharf orientiert, wirkte unruhig und affektlabil. Am linken Unterarm wies er mehrere Schnittwunden auf, die er sich wahrscheinlich in suizidaler Absicht beigebracht hatte. Rohypnol wurde nicht erneut angesetzt, nach erfolglosen Versuchen mit Neurocil^R (Laevomepromazin) 50 mg bzw. Haldol^R (Haloperidol) 5 mg zur Beeinflussung des Schlafstörung, erhielt er ab 26.11. Leponex^R (Clozapin) 50 mg/d.

Am 10.12. wurde der Patient nach fast dreimonatiger Behandlungsdauer auf eigenes Drängen hin in psychisch relativ ausgeglichener Zustand mit Leponex 25 mg/d entlassen.

Untersuchungsbefund: Das EEG zeigte bei Aufnahme rasche Tätigkeit.

Fall 6:

Die 35-jährige verheiratete Kontoristin nahm seit 4 Jahren wegen Schlafstörungen und funktioneller Herzbeschwerden Lexotanil^R (Bromazepam), laut Patientin 3/4 Tabl./d, wahrscheinlich jedoch deutlich mehr.

Einen Tag nach dem selbständigen Absetzen entwickelte sie Wahnstimmung mit Beziehungs- und Beeinträchtigungsideen, sowie optische und akustische Halluzinationen. Die Patientin meinte, daß ein Komplott der Bundeswehr gegen sie im Gange sei, eine Kolonne von Militärfahrzeugen würde das Haus umkreisen und wolle sie ins KZ bringen. In einem Telefonanruf habe ein Arzt ihr erklärt, er wolle sie als Wasserleiche sehen. Zwei männliche Stimmen ähnlich einem Tonband in ihrem Kopf hätten ihr Befehle gegeben und gedroht sie umzubringen und ihre Kinder zu foltern. In ihrem Bett habe sie Schlangen gesehen.

Diese Symptomatik führte am 11.7.82 zur stationären Aufnahme: In der Klinik wirkte sie in den ersten 4 Tagen sehr ängstlich und unruhig, fühlte sich von Chomeini verfolgt, zeigte deutlichen Handtremor und Schweißausbrüche. Die Symptomatik bildete sich unter der Behandlung mit Taxilan^R (Perazin) 600 mg/d innerhalb von 6 Tagen zurück.

Am 28.7. wurde die Patientin ohne Medikation in, abgesehen von ihrer ausgeprägten hysterisch strukturierten Primärpersönlichkeit, psychopathologisch unauffälligem Zustand entlassen.

Untersuchungsbefunde: Craniales CT und Liquor unauffällig, das EEG zeigte bei Aufnahme rasche Tätigkeit.

Fall 7 :

Die 59-jährige Hausfrau nahm seit 10 Jahren im Zusammenhang mit 2 Scheidungen und der Heirat des Vaters ihres dritten geschiedenen, noch im gleichen Haus lebenden Ehemanns verschiedene Tranquilizer, von 1972 - 78 unregelmäßig Valium^R (Diazepam) und Limbatri^R (Chlordiazepoxid), ab 79 bis zur stationären Aufnahme am 11.11.82 Lexotanil^R 2 - 3 Tabl./d (entspricht 12 - 18 mg Bromazepam). Die Einweisung erfolgte von ihrem Nervenarzt zur stationären Entzugsbehandlung.

Am 13.11., dem fünften Tag nach dem abrupten Absetzen wurde die Patientin unruhig, gespannt und mißtrauisch und äußerte Beziehungs- und Beeinträchtigungsideen. Am 16.11. halluzinierte sie die Stimmen ihrer Söhne, die sie als Hure beschimpften und ihre Handlungen kommentierten. Daneben traten auch optische und osmische Halluzinationen auf, so sah sie aus der Wand Rauch aufsteigen, den sie auch roch. In illusionärer Verknennung glaubte sie in den Blättern eine Baumes Bilder zu erkennen. Die Stimmung schwankte zwischen depressiv-weinerlich, ängstlich und gereizt. Die Orientierung war während des gesamten klinischen Aufenthaltes ungestört.

An somatischen Entzugserscheinungen wurde Schlafstörungen, Muskelzuckungen in den Extremitäten, Lichtempfindlichkeit und vermehrter Tränenfluß beobachtet. Die paranoid-halluzinatorische Symptomatik verschwand bereits nach 1 Tabl. Lexotanil.

Nach Ausschleichen von Lexotanil über 16 Tage in Reduktionsschritten von 1/4 Tablette alle 2 Tage beginnend mit 2 Tabl./d wurde die Patientin am 14.12.82 in psychopathologisch unauffälligem Zustand ohne Medikation in die nervenärztliche Weiterbehandlung entlassen.

Untersuchungsbefund : unauffälliges EEG.

Fall 8 :

Die 49-jährige Hausfrau nahm seit ca. 20 Jahren im Zusammenhang mit dem Tod ihres ersten Ehemannes, Mißhandlung durch den 2. Ehemann und Ermordung eines ihrer Kinder Tranquilizer, bis 1977 Valium^R (Diazepam) 50 - 100 mg/d., seither Lexotanil^R bis zu 10 Tabl./d (entspricht 60 mg Bromazepam). Über Jahre kombinierte sie die BZD-Einnahme mit Alkohol, ist jedoch seit über 1 Jahr abstinenter gewesen. Bei Versuchen die Medikamenteneinnahme zu reduzieren traten Angstattacken, Alpträume und optische Halluzinationen auf, so daß wiederholte Entgiftungen notwendig wurden.

Am 23.9.83 wurde die Patientin stationär in die psychiatrische Universitätsklinik aufgenommen, nachdem sie 2 Tage zuvor selbst Lexotanil abrupt abgesetzt hatte. Am 6. Tag nach dem Absetzen traten Entfremdungserlebnisse und akustische Halluzinationen auf. Sie hörte imperative Stimmen, mit denen sie sich gedanklich unterhielt, diese verschwanden auf 1 Tabl. Lexotanil nach 1 1/2 Std. und es stellte sich gehobene Stimmung mit Logorrhoe ein.

An somatischen Abstinenzerscheinungen klagte sie über Schweißausbrüche, Übelkeit, Brechreiz, Schwindel, Kopfschmerzen und Paraesthesien, an perceptiven Störungen über Hyperakusis und motorartiges Dröhnen im Kopf; die Orientierung war dabei stets in allen Qualitäten erhalten.

Im Vordergrund des Beschwerdebildes stand über 6 Wochen eine ausgeprägte Affektlabilität schwankend zwischen läppisch-euphorisch, distanzlos-enthemmt und depressiv-weinerlich; sie litt unter frei flotter Angst, Angstattacken und Platzangst. Vom 30.9. - 2.11. wurde erneut Lexotanil in der relativ niedrigen Dosis von 1/2 Tabl./d verabreicht, bei der Reduktion auf 1/4 Tabl. traten am 4.11. erneut akustische Halluzinationen auf, daraufhin wurde auf 1 1/2 Tabl./d erhöht und Lexotanil über 4 Wochen ausgeschlichen,

wobei zuletzt 1/4 Tabl. über 12 Tage beibehalten wurde.
Am 5.12. wurde die Patientin nach Hause entlassen, wobei immer noch
eine gewisse Affektlabilität auffiel.
Untersuchungsbefunde : Craniales CT : angedeutete frontal betonte
Rindenatrophie, EEG : unauffällig.

4.4. Behandlung der Entzugerscheinungen

Allgemeines

Bei Patienten, bei denen Entzugerscheinungen auftraten, waren in 33 % der Fälle BZD von Anfang an in ausschleichender Dosierung zur Prophylaxe weitergegeben worden, bei weiteren 29 % wurden BZD, nachdem sich erste Entzugerscheinungen bemerkbar machten, zum langsam ausschleichenden Entzug wieder angesetzt. Zu einem Wiederaufleben der Entzugssymptomatik kam es teilweise bei den einzelnen Reduktionsschritten, die sich meist bei BZD-Gabe wieder zurückbildete.

Ein besonderes Problem der ausschleichenden Entzugsbehandlung stellte deren Abschluß dar. Konnten am Anfang der Behandlung die Reduktionsschritte relativ groß gewählt werden, mußte zum Ende hin immer langsamer reduziert werden. Abschließend empfahl sich alternierende BZD-Gabe jeden zweiten Tag eventuell mit Übergang auf sedierende Antidepressiva.

-Therapeutic-dose-withdrawal-Syndrome

Bei den Patienten die zuvor BZD in therapeutischer Dosierung (low-dose) eingenommen hatten, war das Entzugssyndrom bei ausschleichendem BZD-Entzug (78 %) und teilweiser Doxepin-Gabe (44 %) gut zu beherrschen. Weitere therapeutische Intervention wurde nicht notwendig.

-Minorentzugssyndrome

35 % der Patienten die Minorentzugssyndrome entwickelten, hatten von Anfang an BZD in ausschleichender Dosierung erhalten, bei weiteren 24 % wurden BZD mit beginnender Entzugssymptomatik zum langsamen Entzug wieder angesetzt. Sedierende Antidepressiva, an der Spitze Doxepin, wurden in 56 % der Fälle zur Entzugserleichterung gegeben, niederpotente Neuroleptika relativ selten (13 %) verabreicht.

-Majorerentzugssyndrome

Bei allen 8 Patienten, die ein Majorerentzugssyndrom entwickelten, waren die BZD abrupt abgesetzt worden, bei der Hälfte wurden sie mit Auftreten von Entzugssymptomen zum ausschleichenden Entzug wieder angesetzt.

In 50 % der Fälle wurde mit Neuroleptika behandelt, worauf sich die Symptomatik nicht immer zurückbildete, jedoch prompt auf einmalige BZD-Gabe ansprach.

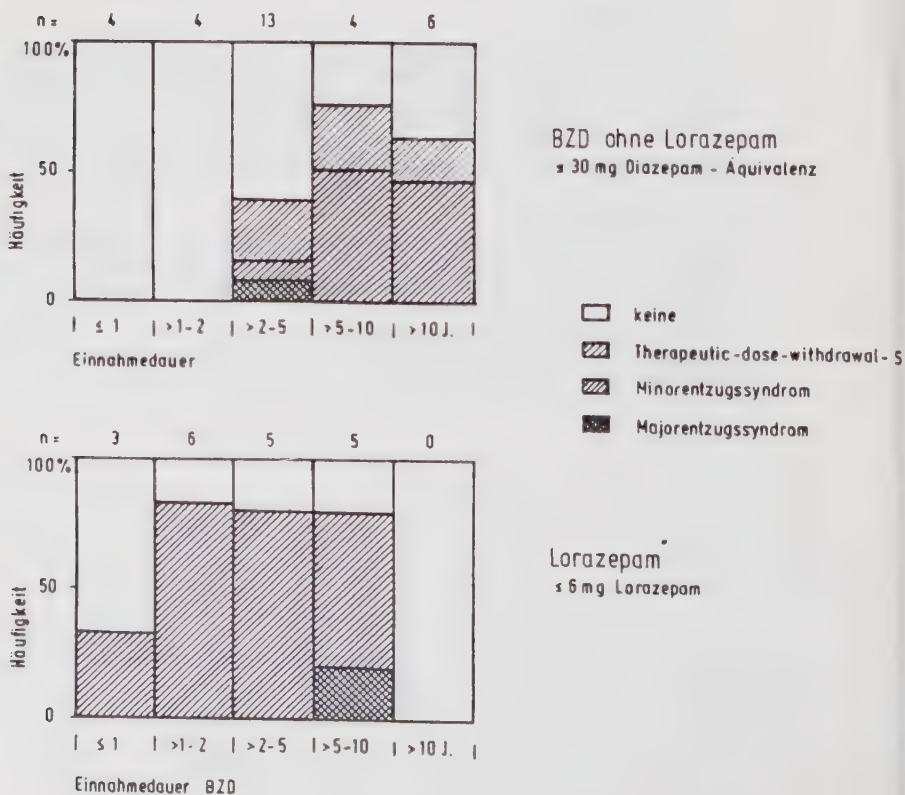
4.5. Entzugssyndrome und BZD-Einnahme

-Entzugssyndrome bei low-dose-abuse (≤ 30 mg)

Patienten die BZD in einer Dosierung eingenommen hatten, die nicht über den therapeutischen Bereich hinausging (≤ 30 mg Diazepam-Äquivalenz) waren, wenn sie andere BZD-Derivate als Lorazepam eingenommen hatten, relativ selten von Entzugserscheinungen betroffen. Bei einer Einnahmedauer von bis zu 2 Jahren (non-long-term) ist in keinem dieser Fälle ein Entzugssyndrom beobachtet worden. Mit zunehmender Dauer der BZD-Einnahme entwickelten jedoch auch diese Patienten leichte bis schwere Entzugssyndrome.

Bei vorangegangener Lorazepam-Einnahme bis zu einer Tagesdosis von 6 mg (30 mg Diazepam-Äquivalenz) traten schon beim Absetzen im ersten Einnahmejahr massive Entzugssyndrome auf, die in ihrer Häufigkeit mit wachsender Einnahmedauer stärker zunahmen als bei anderen BZD-Derivaten. Durch relativ geringe Fallzahlen ist eine Verallgemeinerung dieser Aussage jedoch nur eingeschränkt möglich.

Abb. 10 Entzugssyndrome bei low-dose-abuse

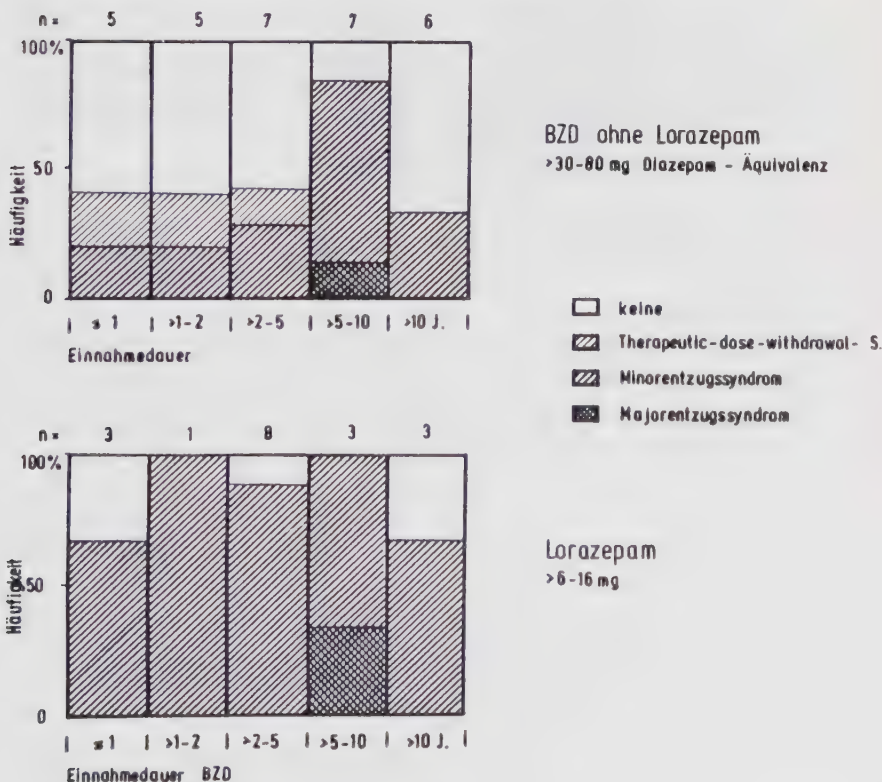


-Entzugssyndrome bei over-dose-abuse (> 30 - 80 mg)

Patienten, die BZD in einer Dosierung eingenommen hatten, die oberhalb des therapeutischen Bereiches zwischen > 30 - 80 mg Diazepam-Äquivalenz lag, entwickelten im ersten Einnahmejahr nach dem Absetzen der BZD Entzugssyndrome in relativ geringer Häufigkeit, die nicht mehr wesentlich zunahm, wenn es sich dabei um andere BZD-Derivate handelte als Lorazepam.

Bei vorangegangener Lorazepam-Einnahme traten beim Absetzen im ersten Einnahmejahr Entzugssyndrome in gleich großer Häufigkeit auf wie bei längerer Einnahmedauer. Unterschiede zum low-dose-abuse von Lorazepam bestehen in der größeren Quote von Entzugssyndromen schon im ersten Jahr, soweit eine allgemeine Aussage wegen der z.T. geringen Fallzahlen möglich ist.

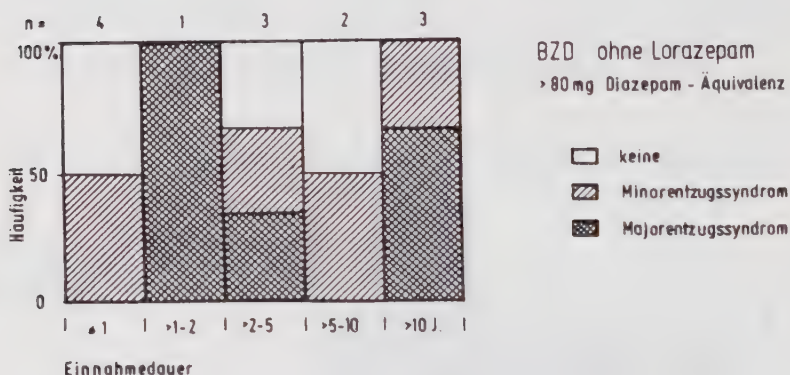
Abb. 11 Entzugssyndrome bei over-dose-abuse



-Entzugssyndrome bei high-dose-abuse

In den Fällen, in denen die Dosierung über einen Diazepam-Äquivalenzbereich von 80 mg/d hinaus gesteigert wurde, sind ernste Entzugerscheinungen in erhöhtem Maße aufgetreten. Insbesondere Majorentzugssyndrome traten schon nach 1 Jahr Einnahmedauer auf, deren Zahl bei längerer Einnahmedauer noch weiter zunahm, allerdings ist die Interpretationsmöglichkeit wegen zu geringer Fallzahlen nur eingeschränkt möglich.

Abb.12 Entzugssyndrome bei high-dose - abuse



4.6. Entzugssymptome und Dosis, Dauer, Derivat der BZD-Einnahme (Tab. 5)

Von den Patienten, bei denen Entzugserscheinungen aufgetreten waren, hatten 47 % Lorazepam eingenommen, zuletzt in einer mittleren Dosierung von 6,8 mg/d (34 mg Diazepam-Äquivalenz) über einen durchschnittlichen Zeitraum von 4,8 Jahren.

In den Fällen, in denen andere BZD-Derivate eingenommen wurden (53 %), war die Einnahmedauer mit 8,7 Jahren und die mittlere Dosis von zuletzt mit 59 mg/d Diazepam-Äquivalenz wesentlich höher, wobei Bromazepam als zweithäufigst angewandtes Derivat sogar 14,6 mg/d (73 mg/d Diazepam-Äquivalenz) erreichte.

Die für das Auftreten der unterschiedlichen Entzugserscheinungen verantwortliche BZD-Einnahme zeigte die geringsten Werte für Dosis und Dauer der Einnahme bei vegetativen, neuromuskulären Störungen und Affektstörungen.

Oberdurchschnittliche Dosishöhe und Einnahmedauer ergaben sich in der Reihenfolge steigender Werte bei Antriebsstörungen, Halluzinationen und Orientierungsstörungen.

Den nur 2 mal beobachteten Störungen der sensorischen Perzeption war 20-jährige BZD-Einnahme vorausgegangen, zuletzt in einer Dosierung von 9 bzw. 60 mg/d Bromazepam (30 bzw. 200 mg/d Diazepam-Äquivalenz).

Zu Wahn und Ich-Störungen war es in der Entzugsphase in 3 Fällen gekommen, dabei ergab sich ein unter dem Durchschnitt liegender Mittelwert für die Dosierung, bevorzugtes BZD-Derivat war in diesen Fällen Bromazepam.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß unter den Entzugserscheinungen relativ häufig (60 - 80 %) vegetative, neuromuskuläre Störungen und Affektstörungen aufgetreten sind, bei denen unterdurchschnittliche mittlere Dosierungen und Einnahmezeiten zu verzeichnen waren, die bei Lorazepam-Einnahme noch um 40 - 60 % niedriger waren als bei den anderen BZD-Derivaten.

Für die selteneren Entzugserscheinungen (Antriebsstörungen, Halluzinationen, Orientierungsstörungen und sensorische Perzeptionsstörungen) sind jedoch wesentlich höhere Werte für Einnahmedosis oder -dauer festgestellt worden (außer Wahn und Ich-Störungen), so daß anzunehmen ist, daß diese Störungen überwiegend bei hoher Dosierung und langer Einnahmedauer auftreten. Auch bei diesen Störungen lagen die Werte für Lorazepam regelmäßig um 40 - 60 % niedriger als bei anderen BZD.

C. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Vorbemerkungen

Der bestimmungsgemäße Gebrauch der BZD erfolgt neben der Verordnung bei muskulären Verspannungen und zerebralen Krampfleiden für Indikationen, die sich aus der Überforderung der Erlebnisverarbeitung mit Krankheitswert ergeben, nämlich psychoreaktive, psychoneurotische und psychovegetative Syndrome.

Eine mißbräuchliche Verwendung ist dann gegeben, wenn lediglich unlustgetönte Erfahrungen des täglichen Lebens durch den Einsatz der BZD vermindert werden sollen. (62).

Da es sich bei der Behandlung von neurotischer Angst, Unruhe, Spannung und Schlaflosigkeit um eine symptomatische Therapie handelt, muß immer auch geklärt werden, welche psychische Fehlhaltung dafür verantwortlich ist, um ebenso wie bei neurotischen und reaktiven Störungen mit psychotherapeutischer Intervention eine Stabilisierung herbeizuführen. Langzeittherapie ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen trotz kombinierter psychotherapeutischer und psychopharmakologischer Behandlung eine Stabilisierung nicht zu erreichen ist.

Medikamenten-Mißbrauch wird von der WHO (60) als Einnahme ohne medizinische Indikation oder in überhöhter Dosis definiert. Während die Feststellung der überhöhten Dosis relativ unproblematisch ist, ist die Beurteilung des Vorhandenseins der medizinischen Indikation schwierig, zudem diese auch noch von der Dauer der Einnahme und vom Erfolg therapeutischer Intervention abhängt.

Bei den untersuchten Patienten, bei denen BZD-Mißbrauch diagnostiziert wurde, war von den vorbehandelnden Ärzten in den meisten Fällen die BZD-Einnahme wohl nicht als Mißbrauch angesehen worden. In den Fällen, in denen es bei therapeutischer Dosierung geblieben war, offenbar wegen vermeintlich gegebener medizinischer Indikation, die wohl weiter gesehen wurde (z.B. Herstellung der Arbeitsfähigkeit, Entspannung der Partner- und Familienbeziehungen) als in dieser Untersuchung.

Die Definition des Medikamenten-Mißbrauchs durch die Kriterien der WHO ist, was den Begriff der medizinischen Indikation anbelangt, zu allgemein, Grenzen zum therapeutischen Gebrauch sind durch unterschiedliche Lehrmeinungen und erweiterte Indikation fragwürdig, die Diagnose BZD-Mißbrauch von beschränkter, teilweise sogar irreführender Aussagekraft.

Als psychische Abhängigkeit wird von der WHO, das kaum widerstehliche Verlangen das Medikament periodisch oder regelmäßig zuzuführen, um eine bestimmte psychische Wirkung zu erzielen bzw. um Unlust zu vermeiden, angesehen.

Die Diagnose psychische Abhängigkeit ist ohne genaue Beobachtung des Verhaltens des Patienten (z.B. Anlegen von Tabletten-Depots, Betteln um Medikamente) oder dessen Bekenntnis, daß die Einnahme aus den geschilderten Gründen betrieben wurde, kaum möglich, die Abgrenzung zum Mißbrauch damit mit großer Unsicherheit belastet.

Körperliche Abhängigkeit wird von der WHO als ein Anpassungszustand des Körpers für die Wirkung des Medikaments beschrieben und die Diagnose an das Auftreten von körperlichen Abstinenzsymptomen gebunden. In der Literatur werden übereinstimmend neben körperlichen Symptomen auch psychische als typisch für den Entzug von BZD genannt

(8, 11, 21, 24, 31, 32, 42, 43, 54, 57), Lader (31) nennt sogar Angst als Kardinalsymptom des BZD-Entzuges, wobei die Frage zu beantworten wäre, ob es sich dann wenn körperliche Symptome fehlen, nicht um psychische Abhängigkeit handeln müsse (33), oder ob die Angst als Folge neurobiologischer Entzugsphänomene auf Rezeptorebene körperliche Abhängigkeit darstellt.

Der Anpassungszustand des Körpers ist bei körperlicher Abhängigkeit vom Barbituratyp mit Toleranzerwerb und Dosissteigerung verbunden, für BZD scheint dieser Zusammenhang jedoch nicht ausschließlich zu gelten, da physische Abhängigkeit auch bei niedriger Dosierung auftreten kann und bei exzessiver Dosierung manchmal ausbleibt. Zudem ist körperliche Abhängigkeit durch Entzugssymptome nicht immer sicher zu diagnostizieren, weil es sich bei den Symptomen in der Entzugsphase auch um ein Zurückkommen der Originalsymptomatik handeln kann, oder durch erfolgreiche Entzugsbehandlung Symptome ausbleiben können, und so die Diagnose Abhängigkeit oder Mißbrauch nicht eindeutig zu stellen ist.

Hinsichtlich des BZD-Konsums sind im wesentlichen 2 unterschiedliche Patientengruppen auseinander zu halten. Zum einen handelt es sich um Patienten die Jahre die ihnen ärztlich verordnete BZD-Dosis eingenommen haben, ohne die Dosis selbst zu steigern (low-dose), zum anderen um Patienten die nach vorangegangenem Konsum anderer Suchtmittel auf BZD umgestiegen sind und exzessive Dosissteigerung betrieben haben (high-dose).

-low-dose-abuse

Patienten, die BZD in niedriger Dosierung einnehmen, entwickeln nach dem Absetzen der BZD selten Entzugserscheinungen, wenn diese auftreten, sind sie von meist milder Intensität und therapeutisch gut beherrschbar. Es handelt sich meist um Primärabusus von sozial angepaßten Patienten, bei denen es durch die BZD-Einnahme in vielen Fällen zur Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit und sozialen Integration gekommen ist.

-high-dose-abuse

Bei diesen Patienten kommt es zu exzessiver Dosissteigerung wie bei der Abhängigkeit vom Barbituratyp. Beim Absetzen der BZD kommt es in vielen Fällen zu ernststen Abstinenzerscheinungen vom Barbituratyp, bei denen sich die Entzugsbehandlung schwierig gestaltet und über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden muß.

In diesen Fällen besteht zumeist BZD-Sekundärabusus mit vorangegangenem Alkoholmißbrauch, häufig bestehen Probleme im privatem Bereich. Zu negativen psychischen und sozialen Konsequenzen kommt es oft schon vor dem Umsteigen auf BZD. Die Kriterien der Abhängigkeit vom Barbituratyp der WHO treffen am ehesten auf diese Gruppe zu.

2. Klinikaufnahme

Bei der Erfassung der Patienten hat sich im Vergleich zu anderen Untersuchungen eine relativ hohe Zahl von Fällen mit BZD-Mißbrauch bzw. Abhängigkeit gemäß WHO-Definition ergeben, die damit zu erklären ist, daß eine Totalerhebung des gesamten Patientenkollektivs der Klinik bezüglich der Medikamenteneinnahme durchgeführt wurde.

Sofern nicht physische Abhängigkeit von BZD vorlag war die Feststellung, daß BZD-Mißbrauch betrieben wurde lediglich ein Nebenfund und die psychiatrische Grundkrankheit stand ganz im Vordergrund.

Der hohe Anteil von Patienten mit BZD-Mißbrauch wird auch dadurch verständlich, daß es sich um stationäre psychiatrische Patienten mit oft jahrzehnte-langer Krankengeschichte handelt, bei denen die Diagnose BZD-Mißbrauch nach den Kriterien der WHO besonders problematisch ist. In nur etwa 1/5 der Fälle in denen sich BZD-Abhängigkeit ergeben hat, erfolgte die stationäre Aufnahme wegen der BZD-Einnahme, in den übrigen Fällen stand die psychiatrische Erkrankung im Vordergrund. Die klinische Problematik des BZD-Abusus ergab sich darum oftmals erst mit dem Absetzen der BZD, wobei die Behandlung mit der Dauer der Einnahme und der Höhe der Dosis an Schwierigkeit zunahm.

Vergleiche hinsichtlich der Häufigkeit von BZD-Mißbrauch/-Abhängigkeit unter Patienten verschiedener Kliniken sind wegen unterschiedlichem Patientengut, unsicherer Definitionen und fehlender Angaben über die Entzugsbedingungen (BZD-Derivat, Dosis, Einnahmedauer, Entzugsmethode) fragwürdig.

Immerhin hat sich an Untersuchungen an anderen psychiatrischen Patienten (8, 25) ein übereinstimmendes Ergebnis hinsichtlich des häufigen Vorkommens von BZD-Abusus an den Fällen mit Medikamentenmißbrauch/-Abhängigkeit und der zunehmenden Zahl reiner BZD-Abhängigkeiten ergeben. Daß dies Konsequenzen für den klinischen Alltag mit einer zunehmenden Zahl von zum Teil komplizierten Entzugsbehandlungen hat, deckt sich mit den Erfahrungen anderer Untersucher (8, 10, 25).

3. Patientenstruktur, Entstehung des BZD-Konsums

Hinsichtlich der demographischen Struktur der untersuchten psychiatrischen Patienten ist in Übereinstimmung mit den meisten Untersuchern (8, 25, 34, 37, 38) ein überproportionales Vorkommen von Frauen zwischen 35 - 65 Jahren ohne Berufstätigkeit festzustellen, die nach der vorliegenden Untersuchung häufig der sozialen Unterschicht angehören. Das von mehreren Untersuchern (8, 34, 53) gefundene häufige Vorkommen von Beschäftigten aus dem medizinischen Bereich wurde auch im untersuchten Patientenkollektiv gefunden und hängt wohl mit dem erleichterten Medikamentenzugriff zusammen.

Die Häufigkeit des Auftretens primärer BZD-Abhängigkeit wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Beckmann (7) ist der Meinung, daß gemeldete BZD-Abhängige nach sorgfältiger Analyse meist auf BZD umgestiegene Polytoxikomane sind, Marks (38) hält Primärabusus bei BZD für die Ausnahme, Unterschiede von Land zu Land aber möglich, andere Autoren haben dagegen eine wesentliche Zunahme der primären BZD-Abhängigkeit festgestellt (2, 25, 31).

Bei vergleichbaren deutschen Untersuchungen (8, 25) unter psychiatrischen Patienten liegt der Anteil für primäre BZD-Abhängigkeit in der gleichen Größenordnung wie die hier ermittelten (60 primäre, 13 sekundäre BZD-Abhängigkeiten). Übereinstimmend wurde von ihnen bei sekundärer BZD-Abhängigkeit in den meisten Fällen Alkohol als primäres Suchtmittel gefunden.

Psychische Störungen als begünstigende Voraussetzung zur Entwicklung von BZD-Mißbrauch/-Abhängigkeit wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Die meisten Autoren halten gewisse Merkmale der Persönlichkeitsstruktur für nötig (36, 41, 43), zumeist werden Angstneurosen und ängstliche Persönlichkeit genannt, seltener Depression (11, 43). Dagegen steht die Meinung, daß es eine primär gefährdete Persönlichkeitsstruktur nicht gibt (8, 10).

Aus dem vorliegenden Ergebnis ist abzuleiten, daß neben Patienten mit

Angstneurosen vor allem auch solche mit neurotischen, endogenen und reaktiven Depressionen eine BZD-Abhängigkeit entwickeln. Für Patienten mit endogenen Depressionen wird meist eine geringe Gefährdung zu BZD-Mißbrauch und Abhängigkeitsentwicklung angenommen (11, 41, 43), bei den beobachteten Fällen war es trotz geringer Tendenz zur Dosissteigerung relativ häufig zum Auftreten von Abhängigkeit gekommen, was mit dem wiederholten Einsatz von Lorazepam bei diesen Patienten zusammenhängen könnte.

Eine hysterische Primärpersönlichkeit scheint sich begünstigend bei der Entstehung des BZD-Mißbrauchs auszuwirken, die Winstead (58) allerdings erst an zweiter Stelle nach Psychasthenie fand.

Zu den unter den Patienten häufig beobachteten vegetativen Störungen und chronisch körperlicher Erkrankungen sowie größerer Operationen als eine der möglichen Bedingungen zur Entstehung des BZD-Mißbrauchs werden in der Literatur keine Beobachtungen angegeben. In Untersuchungen über Medikamentenabhängigkeit wurde jedoch das gehäufte Vorkommen von körperlichen Krankheiten beobachtet (53), so daß angenommen werden kann, daß somatische Störungen ebenso zur Entwicklung des BZD-Mißbrauchs beitragen können wie psychische Störungen.

Lader und Rickels (30, 47) stellten fest, daß Personen mit Partnerverlust häufig eine BZD-Abhängigkeit entwickeln, was mit den vorliegenden Beobachtungen übereinstimmt, darüber hinaus wurde aber gefunden, daß auch Trennung von anderen Bezugspersonen als wichtiger Faktor bei der Auslösung des BZD-Mißbrauchs angesehen werden muß.

Die Annahme, daß Probleme des Berufslebens häufig einen Medikamenten-Mißbrauch auslösen (56) mag allgemein gelten, für die untersuchten psychiatrischen Patienten, die einen Beruf ausübten und BZD-Mißbrauch betrieben, kann dieser Zusammenhang jedoch nur insofern bestätigt werden, als daß es durch den Einsatz der BZD in z.T. längerfristiger Behandlung bei manchen erst zur Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit und sozialen Integration gekommen ist, so daß gerade hier, wenn die Einnahme in therapeutischer Dosierung erfolgt, die Definition des Mißbrauchs problematisch ist.

In Obereinstimmung mit allen Untersuchungen (8, 27, 34, 47, 58) konnte festgestellt werden, daß die Ersteinnahme eines BZD am häufigsten wegen Angst und Schlafstörungen erfolgte, weiterhin wurde gefunden, daß Männer oft wesentlich früher mit der BZD-Einnahme beginnen als Frauen, wobei es sich oft um von Alkohol auf BZD wechselnde Umsteiger handelt. Bei den Frauen dagegen steht häufig eine mit dem fortschreitenden Alter auftauchende Partner- und Familienproblematik, die zur BZD-Einnahme führt, im Vordergrund.

4. BZD-Mißbrauch/-Abhängigkeit

- Verwendete BZD-Derivate

In Obereinstimmung mit anderen Untersuchungen an psychiatrischen Patienten (8, 25) wurden die 4 BZD-Derivate in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit Lorazepam, Bromazepam, Diazepam und Oxazepam am meisten verwendet. Dies steht im Gegensatz zur Rangliste der verschriebenen BZD in der Bevölkerung, in der Oxazepam die führende Stellung einnimmt gefolgt von Bromazepam, Diazepam und Chlordiazepoxid (2). Die Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen BZD können damit erklärt werden, daß es sich bei den untersuchten Fällen um psychiatrische

Patienten mit medizinischer Indikation für besondere BZD-Derivate handelt, und es bei primärem Mißbrauch zur bevorzugten Einnahme von Lorazepam, bei sekundärem Mißbrauch von Diazepam kommt (25).

Empirische Erfahrungen anderer Autoren (2, 10, 25, 34) weisen darauf hin, daß für die anxiolytischen Kurzzeit-BZD Lorazepam und Bromazepam ein höheres Abhängigkeitsrisiko angenommen werden muß als für andere BZD.

So fand sich in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (10, 25) ein häufiges Auftreten primärer Abhängigkeiten bei Lorazepam-Einnahme bei relativ geringer Verschreibehäufigkeit in der Bevölkerung, ein schnelleres Einsetzen der Abhängigkeit, kein Umsteigen auf andere BZD-Derivate sobald Lorazepam oder Bromazepam einmal eingenommen wurden, sowie ausgeprägte Entzugssyndrome nach dem Absetzen.

- BZD-Dosierung

Während Binder et al. (8) unter ihren psychiatrischen Patienten keine Fälle mit Dosierung im therapeutischen Bereich fanden, stellte sich bei den beobachteten Patienten heraus, daß der Anteil derer die mit der Dosierung im niedrigen Bereich geblieben waren relativ hoch ist, was durch die Auffassung von Böning/Schrappe (10) bestätigt wird. Hohe Dosierung kommt nach Meinung anderer Autoren (27, 56) sehr selten allenfalls bei langer Einnahmedauer vor, was durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden kann.

Bei den untersuchten Patienten kam therapeutische Dosierung ebenso wie hohe Dosierung bei kurzer und langer Einnahmedauer vor. Daß es keinen regelhaften Zusammenhang zwischen Einnahmedauer und Dosishöhe gibt, konnte statistisch nachgewiesen werden.

- Dosissteigerung

Berichte über Gründe die zur Dosissteigerung von BZD führen sind selten in der Literatur zu finden. Winstead (58) fand heraus, daß es bei Psychosen seltener zur Dosissteigerung kommt als bei Neurosen, was sich mit dem Ergebnis der Untersuchung deckt, ein häufigeres Vorkommen bei Frauen als bei Männern kann allerdings nicht bestätigt werden.

Im untersuchten Patientenkollektiv hatten insbesondere Patienten mit sekundärem BZD-Mißbrauch häufig die Dosis über den therapeutischen Bereich hinaus exzessive gesteigert, während in den Fällen mit primärem Mißbrauch die Dosierung häufiger im therapeutischen Bereich blieb. Die von Lader/Petursson (33) und Marks (38) beschriebene Kreuztoleranz der BZD zu Alkohol und Barbituraten dürfte ein Grund dafür sein, weswegen Patienten mit vorheriger Einnahme dieser Mittel eine größere Dosissteigerung betreiben.

Die Meinung von Lader/Petursson (33), daß es bei einigen Patienten zu einer schnellen Toleranzentwicklung für die anxiolytische Wirkung der BZD mit daraus resultierender Dosissteigerung kommt, kann insoweit bestätigt werden, daß im beobachteten Patientengut bei Einnahme anxiolytischer BZD Dosissteigerung relativ häufig auftrat, dagegen bei den sedativ-hypnotischen seltener vorkam. Im Gegensatz dazu steht allerdings die Auffassung anderer Untersucher (38, 47) die meinen, daß es eine Toleranzentwicklung gegen die anxiolytische Wirkung nicht gibt.

Zur Abhängigkeitsentwicklung wird von mehreren Untersuchern (12,36,41) die Einnahme hoher BZD-Dosen als notwendige Voraussetzung genannt, von Carranza (13) Abhängigkeit bei therapeutischer Dosierung als für sehr selten gehalten.

Die Mehrzahl der Autoren ist dagegen der Meinung, daß auch bei Dosierung im therapeutischen Bereich Abhängigkeit entsteht und mit der Dauer der Einnahme das Abhängigkeitsrisiko wächst (3, 15, 27, 31, 33, 38, 43, 56), was durch das Ergebnis der Untersuchung bestätigt wird. In der Gruppe mit Mißbrauch wurde im gleichen Ausmaß Dosissteigerung betrieben wie in der mit Abhängigkeit, der entscheidende Unterschied lag in der Länge der Einnahmedauer, die bei BZD-Abhängigkeit wesentlich länger war als bei BZD-Mißbrauch.

Abhängigkeitsentwicklung bei einer Einnahmedauer von unter zwei Jahren hat jedoch meist Dosissteigerung zur Voraussetzung und zwar um so mehr je kürzer die Einnahmezeit ist, was sich mit der Feststellung von Lader (31) deckt.

Obereinstimmend mit Lader und Petursson (30, 31, 33) kann festgestellt werden, daß ausbleibende Dosissteigerung kein Zeichen dafür ist, daß Abhängigkeit nicht eingetreten ist, und daß Dosissteigerung kein Kriterium der BZD-Abhängigkeit darstellt, wie es von der WHO für die Abhängigkeit vom Barbituratyp formuliert ist, zu der die BZD-Abhängigkeit in der internationalen Klassifikation der Krankheiten gerechnet wird.

- BZD-Beschaffung

Daß BZD-Mißbrauch und /-Abhängigkeit durch das Verschreibeverhalten der Ärzte unterhalten wird deckt sich mit den Erfahrungen von Ladewig (34). Im untersuchten Patientengut war es kaum zu illegalen Praktiken bei der BZD-Beschaffung gekommen, der hohe Anteil von Fällen mit Dosierung im therapeutischen Bereich bei den untersuchten Patienten läßt verständlich werden, warum besondere Praktiken häufig gar nicht notwendig waren. Diejenigen die außergewöhnlich hohe Mengen BZD benötigen können sich diese leicht bei mehreren Ärzten beschaffen.

5. Folgen des BZD-Mißbrauchs/-Abhängigkeit

Über das Auftreten von Folgen des chronischen BZD-Abusus berichtet Ladewig (34) bei einem Viertel der Fälle negative psychische und somatische Konsequenzen, im untersuchten Patientengut traten zu einem Siebentel derartige Auffälligkeiten auf, die in Übereinstimmung mit anderen Autoren (8, 19, 27, 32, 42, 49, 56) als unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu interpretieren sind.

Ungewöhnliche Folgezustände (paradoxe Reaktionen, Aggressionen, Halluzinationen, Suizidideen usw.) von denen andere Untersucher berichten (2, 20, 27, 48, 55) waren nicht zu beobachten, dagegen wurde in sechs Fällen hirnorganische Leistungsbeeinträchtigung gefunden, ohne daß retrospektiv eine Ursache in den Krankengeschichten dafür gefunden werden konnte. Ein Zusammenhang mit der BZD-Einnahme (Wirkung/Entzug) läßt sich nicht völlig ausschließen.

Die von Lader (29) gefundene Verminderung des Hirnvolumens bei chronischer BZD-Einnahme wurde bei 11 der untersuchten Patienten gefunden. Poser (45) vertritt dazu die Auffassung, daß es keinen Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und BZD-Einnahme gibt und schreibt diese Fälle einer meist vorangegangenen Alkoholabhängigkeit zu, für die jedoch retrospektiv in den Krankengeschichten nur 3 mal ein Anhalt gefunden werden konnte. Bei 3 weiteren Fällen lag eine zerebrale Gefäßerkrankung vor, bei den restlichen 5 Fällen konnte unter den in Frage kommenden Ursachen regelmäßig ein Patientenalter von über 65 Jahren gefunden werden, so daß es sich wohl um Fälle von Altersatrophie handelte.

Über eine höhere Unfallgefährdung unter BZD-Wirkung wird mehrfach berichtet (2,8,27), Binder (8) fand zu einem Fünftel Fälle mit schweren Unfällen. Im untersuchten Patientengut stellten die behandelnden Ärzte wohl nur in den seltensten Fällen anamnestiche Fragen zu Folgen des Medikamenten-Mißbrauchs, so dürften vor allem leichte Unfälle und Unfälle ohne bleibende Folgen kaum erfaßt worden sein. Über schwere Unfälle und Unfälle mit bleibender Behinderung wurde nicht berichtet, was die Ergebnisse von Ladewig (34) bestätigt, der selten Unfälle unter ambulanten Patienten fand.

Die Gefahr negativer sozialer Konsequenzen (Beruf, Partner, Familie, Delikte) wird von Binder (8) als sehr hoch angegeben, im Gegensatz dazu steht die Meinung von Marks (38) und Wagner/Herrmann (56), die eine Häufung sozialer Probleme aus Gründen des BZD-Konsums verneinen. Dazu ist anzuführen, daß die Beurteilung sozialer Konsequenzen nur mit Kenntnis der Zusammensetzung des Patientengutes möglich ist. So können völlig unterschiedliche Ergebnisse zustande kommen, je nach dem ob es sich um ambulante oder stationäre Patienten mit psychovegetativer, neurotischer oder psychotischer Symptomatik handelt.

Bei den untersuchten psychiatrischen Patienten war es meist nicht möglich, einen sicheren Zusammenhang zwischen negativen sozialen Ereignissen und dem BZD-Konsum herzustellen. Positive Konsequenzen lagen wohl insoweit vor, als daß durch die BZD-Einnahme die gestörte Arbeitsfähigkeit wiederhergestellt werden konnte und die soziale Integration erleichtert wurde, bei vielen dieser Patienten also eine positive Folge durch das Ausbleiben negativer Konsequenzen der Grundkrankheit gegeben ist. Dagegen stellt sich bei negativen sozialen Ereignissen die Frage, ob der BZD-Einsatz Folgen der Grundkrankheit nicht vermeiden konnte, oder der BZD-Konsum zu negativen sozialen Konsequenzen führte. In den wenigen Fällen in denen ein Zusammenhang mit der Grundkrankheit eher unwahrscheinlich war, handelte es sich um Patienten mit sekundärem BZD-Mißbrauch die zuvor Alkoholmißbrauch betrieben hatten und nun BZD in exzessiver Dosierung einnahmen.

Unter den Patienten, bei denen eine Entzugsbehandlung durchgeführt wurde, sind nur ein Siebtel aus Gründen die mit der BZD-Einnahme im Zusammenhang standen (freiwillige Entzugsbehandlung, Schwierigkeiten bei eigenem Absetzversuch) stationär aufgenommen worden. Aufenthalte wegen Intoxikationszuständen waren möglicherweise deshalb sehr selten, weil diese wohl eher in die toxikologischen Abteilungen anderer Kliniken eingeliefert werden.

6. Auftreten von Entzugserscheinungen

- Allgemeines

Die Problematik der differentialdiagnostischen Zuordnung von Symptomen die in der Entzugsphase auftreten, ergibt sich aus der unterschiedlichen Interpretation in der Literatur. Während einige Untersucher die Frage stellen ob es sich bei den Entzugserscheinungen nicht eher um eine Rückkehr der Originalsymptome oder Rebound-Phänomene handele (18,19,27), sind andere der Meinung, daß weniger stark ausgeprägte Abstinenzerscheinungen häufig verkannt werden (12,26,33,37,42).

Lader und Schöpf (31,50) empfehlen zur differentialdiagnostischen Abklärung die Suche nach spezifischen Entzugssymptomen (Perzeptionsstörungen), bei den untersuchten Patienten war dieses Vorgehen dadurch,

daß derartige Störungen durch vermutlich nicht genügend differenziertes Beobachten und Befragen selten angegeben sind, nur in Einzelfällen möglich. Tyrer (54) versuchte die Diagnose zu objektivieren und ermittelte die Häufigkeit von Entzugserscheinungen nach verschiedenen Methoden. Ein Entzugssyndrom wurde in 45 % der Fälle diagnostiziert, wenn zwei oder mehr neue Symptome aufgetreten waren, dagegen nur in 26 %, wenn auf eine Verstärkung von alten Symptomen geachtet wurde, die dann als Entzugserscheinungen gewertet wurden, wenn sie um mehr als 50 % nach dem Absetzen zunahmen und später wieder zurückgingen.

Dazu ist zu bemerken, daß eine quantitative Bewertung von Symptomen nur schwer durchführbar ist, insbesondere wenn sie psychischer Natur sind, die von Tyrer dabei angewandte Methode der Selbstbewertung durch Patienten ist äußerst kritisch zu beurteilen, da sie zu subjektiven, nicht nachvollziehbaren Ergebnissen führt. Die Diagnose der Abhängigkeit, die sich auf die Verstärkung vorbestehender Symptome stützt, ist als sehr fragwürdig anzusehen, zumal es sich um eine Rückkehr der Originalsymptome handeln kann.

In dieser Untersuchung wurde in Anlehnung an Tyrer das Auftreten eines Entzugssyndroms als gegeben angesehen, wenn mindestens zwei Symptome neu aufgetreten waren. Die Häufigkeit der so ermittelten Entzugssyndrome entsprach etwa den von Tyrer ermittelten Werten von 45 %.

- Entzugserscheinungen

Über die Häufigkeit des Auftretens von Entzugserscheinungen werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht, die damit zu erklären sind, daß die beobachteten Patientengruppen in ihrem vorangegangenen BZD-Konsum (Dosis, Dauer, Derivat) selten genau definiert sind, daß nicht immer klar ist ob reine oder kombinierte BZD-Abhängigkeit vorlag, und wie der Entzug durchgeführt wurde.

Kemper et al. (25) haben unter ihren Patienten mit primärer BZD-Abhängigkeit einen Anteil von 88 % gefunden, die Entzugserscheinungen entwickelten, was sich mit der Häufigkeit unter den untersuchten Patienten mit Abhängigkeit deckt, wobei bedacht werden muß, daß die Diagnose physische Abhängigkeit definitionsgemäß (WHO, 60) an das Auftreten von Entzugserscheinungen gebunden ist.

Festzuhalten ist, daß ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Entzugserscheinungen mit anderen Untersuchungen wegen meist fehlender Kenntnis über Entzugsvoraussetzungen und Diagnosekriterien kaum möglich ist. Zudem sind unterschiedliche Ergebnisse auch vor allem dadurch möglich, daß bei langsam ausschleichendem BZD-Entzug Entzugssymptome vermieden werden können und unter Umständen nur beim abrupten Absetzen provoziert werden, so daß es nicht in allen Fällen möglich ist festzustellen, ob körperliche Abhängigkeit vorliegt.

Das Auftreten von Entzugserscheinungen nach beginnender Entzugsbehandlung wird von mehreren Untersuchern mit einem Zeitraum von 2-4 Tagen angegeben (11, 31, 42, 47, 50), die meisten anderen erweitern den möglichen Beginn bis auf 8-10 Tage (14, 18, 21, 24, 27, 44) und schreiben dies der Wirkung der verwendeten Langzeit-BZD zu (12, 33, 42).

Ein übereinstimmendes Ergebnis bei den untersuchten Fällen fand sich dahingehend, daß ein Teil der Patienten früh Entzugssymptome entwickelte, der andere erst relativ spät. Ein Zusammenhang mit der Halbwertszeit der BZD konnte jedoch nicht bestätigt werden, vielmehr war spätes Auftreten von Entzugssymptomen häufig im Zusammenhang mit ausschleichender Entzugsbehandlung aufgetreten.

Bei Beendigung der BZD-Einnahme halten alle Untersucher (7, 11, 19, 38, 40, 54, 57) einen ausschleichenden BZD-Entzug für vorteilhaft. Im untersuchten Patientengut war ein wesentlicher Erfolg dieser Entzugsmethode hauptsächlich in solchen Fällen zu erkennen, in denen die Dosierung oberhalb des therapeutischen Bereiches lag und andere BZD-Derivate als Lorazepam angewendet wurden.

Bei Patienten mit exzessiver Dosierung und sehr langer Einnahmezeit ist die Dosisreduktion offensichtlich zu schnell erfolgt, so daß offenbar je nach Dosishöhe und Einnahmedauer eine Dosisreduktion über mehrere Wochen bis Monate notwendig ist, um Entzugsserscheinungen zu vermeiden, ein Zeitraum, den auch Böning/Schrappé und Marks (11, 38) empfehlen, der jedoch durch die Dauer des dadurch bedingten Klinikaufenthaltes oft nicht realisierbar ist.

Bei den behandelten Patienten wurde bei ausschleichendem BZD-Entzug regelmäßig das gleiche BZD-Derivat gegeben, welches zuvor eingenommen wurde, so wurden Kurzzeit-BZD bei vorangegangenen Kurzzeit-BZD-Konsum eingesetzt, und Langzeit-BZD bei vorangegangenem Langzeit-BZD-Konsum. Tyrer (54) dagegen empfiehlt generell Langzeit-BZD für den Entzug zu verwenden, möglicherweise hätte das häufige Auftreten von Entzugsserscheinungen bei Gabe von Langzeit-BZD reduziert werden können.

Über die Dauer des Bestehens bzw. Abklingens der Entzugsserscheinungen ist in der Literatur keine einhellige Meinung zu finden. Während die meisten Beobachter ein Abklingen der Störungen in einem Zeitraum von bis zu zwei Wochen angeben (18, 27, 31, 42, 47), beschreiben andere Zeiträume von mehreren Wochen, teilweise sogar Monate (8, 11, 39, 41, 50). Im untersuchten Patientenkollektiv wurden selten Fälle gefunden bei denen die Symptome länger als zwei Wochen bestanden. Zumeist handelte es sich dann um Fälle mit exzessiver Dosierung, mehrmals waren Patienten mit organischem Psychosyndrom betroffen, so daß verlängertes Bestehen der Entzugssymptomatik meist durch besondere Entzugsbedingungen erklärt werden kann.

Unterschiede in der Dauer der Entzugssymptomatik bei unterschiedlicher Entzugsmethode bestanden darin, daß bei langsamem Ausschleichen die Symptome im Durchschnitt 2 Tage länger anhielten als bei abruptem Absetzen. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, daß es durch die verzögerte BZD-Elimination mit vielen Reduktionsschritten zu einer Verlängerung der Symptomatik kommt.

Die meisten Untersucher sind sich darüber einig, daß ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Entzugsserscheinungen und der Dosis und Dauer der vorangegangenen BZD-Einnahme besteht (3, 11, 13, 25, 27). Böning/Schrappé und Marks (11, 37) sind der Meinung, daß die Zeit dabei eine wichtigere Rolle spielt als die Dosis, Ayd (3) schließt sich dieser Feststellung an, betont aber, daß dies insbesondere für niedrige Dosierung gelte. Diese Aussage konnte im untersuchten Patientengut bestätigt werden, aber nur in den Fällen, in denen andere BZD eingenommen wurden als Lorazepam. Sie kann dahingehend erweitert werden, daß bei niedriger Gebrauchszeit die Höhe der Dosierung ausschlaggebend ist.

Im Gegensatz dazu treten bei Lorazepam-Einnahme schon bei relativ niedriger Dosierung und nach kurzer Einnahmezeit Entzugsserscheinungen in großer Häufigkeit auf. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Meinung von Kemper et al. und Marks (25, 38), daß Abhängigkeit von Lorazepam schnell eintritt.

Von Hollister (23) wird für BZD mit einer Halbwertszeit von 12-20 h (Kurzzeit-BZD) ein besonderes Abhängigkeitspotential angegeben. Auch im untersuchten Patientengut fand sich bei Einnahme von Kurzzeit-BZD

häufiger Abhängigkeit mit dem Auftreten von Entzugserscheinungen als bei der Verwendung von Langzeit-BZD. Dabei handelte es sich jedoch zu 80 % um die anxiolytischen Kurzzeit-BZD Bromazepam und Lorazepam, für die von mehreren Autoren (10, 25, 38) ein besonderes Abhängigkeitspotential vermutet wird, so daß neben der Halbwertszeit auch die anxiolytische Wirkung bei der Abhängigkeitsentwicklung von Bedeutung sein könnte.

7. Art der Entzugserscheinungen

- Entzugssymptome

Von verschiedenen Untersuchern (8, 21, 24, 31, 43) werden in Obereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen unter den vegetativen Störungen Schlaflosigkeit und vermehrtes Schwitzen als häufigste Entzugssymptome genannt. Bedeutend seltener als bei den anderen Beobachtern waren Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden aufgetreten, häufiger dagegen Herzklopfen/Tachykardie (8, 57).

Unter den neuromuskulären Störungen ist Finger-/Handtremor als führendes Symptom gefunden worden, was sich mit den Angaben in der Literatur deckt (8, 21, 31, 43), der dort häufig angegebene Muskelschmerz wurde dagegen nur selten gefunden.

Innere Unruhe war bei den beobachteten Patienten unter den Affektstörungen am häufigsten angegeben worden, im Gegensatz dazu wird in anderen Untersuchungen Angst am häufigsten genannt (8, 25, 31, 43, 21). Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, daß bei den untersuchten Fällen die aufgetretene Angst häufig der Grundkrankheit zugeordnet wurde, innere Unruhe jedoch dem Entzug. Eine gewisse Obereinstimmung ist jedoch dadurch gegeben, als daß innere Unruhe als Äquivalent der Angst interpretiert werden könnte. Auch die von einigen Autoren angegebene motorische Unruhe und Agitation (8, 25, 43), die bei den untersuchten Patienten seltener angegeben wurden, wären in diese Richtung zu interpretieren.

Die in der Literatur häufig genannten Perzeptionsstörungen (8, 11, 21, 31, 32, 42, 43, 47, 50, 54, 57), die als spezifische Symptome des BZD-Entzugs angesehen werden (31, 50), sind im Gegensatz zu den Untersuchern, die über die Häufigkeit Angaben gemacht haben (21, 31, 43, 54), selten aufgetreten, wobei insbesondere Störungen der sensorischen Wahrnehmung kaum beobachtet worden sind. Eine mögliche Erklärung liegt darin, daß den behandelnden Ärzten diskrete Störungen nicht auffielen, oder diese von ihnen nicht als Entzugserscheinungen gewertet wurden. Weiterhin ist an einen Einfluß der vorangegangenen BZD-Einnahme (Derivat, Dosis, Einnahmedauer) sowie der Entzugsmethode zu denken.

Von Binder et al. (8) und Kemper et al. (25) sind unter den Entzugsfällen Delirien und andere Verwirrheitszustände beobachtet worden, die in einer Häufigkeit auftraten, für die es sonst kein Hinweis in der weltweiten Literatur gibt, und die auch im untersuchten Patientenkollektiv wesentlich seltener auftraten.

Ebenso verhält es sich mit den zerebralen Krampfanfällen, die Binder et al. bei jedem zweiten Entzugsfall beobachtet haben, von anderen Beobachtern werden wesentlich geringere Prozentsätze beschrieben (24, 25, 31, 54), was sich mit den Erfahrungen am untersuchten Patienten gut deckt.

Wahn und Ich-Störungen sind bei den Patienten selten beobachtet worden, was sich mit den Angaben anderer Untersucher deckt (8, 21, 43), meist wird lediglich über Derealisations- und Depersonalisationsphänomene berichtet, ohne daß Angaben zur Häufigkeit des Auftretens gemacht werden (32, 33, 46, 52, 54, 57).

- Entzugssyndrome

Bei den Patienten, die Entzugserscheinungen entwickelten, sind in der Mehrzahl der Fälle Entzugserscheinungen mit den typischen Minorsymptomen vom Barbituratyp (Minorentzugssyndrom) aufgetreten. Zu einem übereinstimmenden Ergebnis ist Ladewig (34) gekommen, was jedoch im Gegensatz zu den Angaben von Binder et al. (s.o.) steht, die wesentlich häufiger ungewöhnliche Entzugserscheinungen beschreiben. In der weltweiten Literatur werden, in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen, die typischen Entzugserscheinungen als ein Syndrom von vegetativen, neuromuskulären, affektiven und Perzeptions-/Störungen beschrieben, ohne daß auf ein häufiges Auftreten von ungewöhnlichen Störungen hingewiesen wird (24, 25, 31, 43, 51, 54), die Ergebnisse von Binder et al. sind somit in Frage zu stellen.

Die Meinungen über die Schwere des Minorentzugssyndroms sind nicht einheitlich, während Petursson und Lader (30, 31, 32, 42, 43) ein ausgeprägtes Syndrom mit vielfältigen Symptomen beschreiben, halten andere die Entzugsstörungen für mild und von geringer Intensität (11, 47, 50, 51, 56), was sich mit den Beobachtungen im untersuchten Patientenkollektiv deckt. Minorentzugssyndrome von starker Intensität wurden hauptsächlich bei hoher Dosierung oder langer Einnahmedauer und in solchen Fällen gefunden, in denen vorher Lorazepam eingenommen worden war, was die Vermutung von Kemper et al. (25) bestätigt, daß der Entzug von Lorazepam als besonders quälend erlebt wird. Im Vergleich zu anderen BZD treten schwere Minorsyndrome bei Lorazepam schon nach relativ kurzer Einnahmedauer auf. Dies bestätigt die Beobachtung mehrerer Autoren (25, 37, 38), die darauf hinweisen, daß die Entwicklung der Abhängigkeit bei Lorazepam schneller erfolgt.

Zu einem Entzugssyndrom von sehr geringer Intensität kann es bei den Patienten kommen, die BZD in therapeutischer Dosierung länger als 2 Jahre eingenommen haben und denen die BZD langsam ausschleichend entzogen werden (Therapeutic-dose-withdrawal-Syndrom). Dieses Syndrom wird Übereinstimmend von Böning/Schrappé (11) beschrieben, dessen Auftreten aber schon nach einer Einnahmedauer von 4 Monaten bei abruptem Absetzen beobachtet.

Beobachtungen an größeren Patientenkollektiven über das Vorkommen von Majorsymptomen vom Barbituratyp (Majorentzugssyndrom) beim Absetzen von BZD haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt.

Während das Auftreten von zerebralen Krampfanfällen von den einen Untersuchern nicht beobachtet wurde (31, 32, 33, 35, 42, 43, 47, 57), haben andere ein gehäuftes Vorkommen festgestellt (8, 21, 25). Im beobachteten Patientengut war es nur in einem Fall bei abruptem Absetzen der BZD zum zerebralen Krampfanfall gekommen, dieses Ergebnis deckt sich mit den Erfahrungen von Schöpf (51) und Hallstrom/Lader (21), die ein relativ seltenes Auftreten beschrieben haben. Übereinstimmend mit den meisten Fallbeschreibungen in der Literatur (5, 16, 18, 24) treten Entzugskrämpfanfälle nach dem abrupten Absetzen von hoher BZD-Dosierung auf, Unterschiede in der Häufigkeit könnten sich aus der Dosishöhe und der angewandten Entzugsmethode erklären.

Das Vorkommen von ungewöhnlichen psychischen Erscheinungen nach dem Absetzen von BZD wird von den meisten Beobachtern (32, 33, 46, 50, 52, 54, 57) als das Auftreten von Depersonalisations- und Derealisationsphänomene beschrieben. Über delirante Syndrome in größerer Häufigkeit wird selten berichtet (8), zumeist handelt es sich um die Beschreibung von einzelnen Fällen (1, 5, 6, 9, 15, 39). Häufiger wird dagegen über eine paranoide-halluzinatorische Symptomatik berichtet (9, 21, 31, 40) und auf ein depressiv-ängstliches Erscheinungsbild hingewiesen (9, 18, 22, 36).

Das weite Spektrum psychotischer Entzugerscheinungen in der Weltliteratur wurde auch bei den beobachteten Patienten gefunden und bestätigt die Meinung von Böning und Schrappe (11), die auf das vielfältige Erscheinungsbild der Entzugspsychosen hinweisen.

Das Vorkommen von Entzugspsychosen wird meist nach dem Absetzen hoher BZD-Dosierung beschrieben (1, 5, 9, 18, 36, 39), Berichte über das Auftreten nach therapeutischer Dosierung sind selten (15). Im untersuchten Patientenkollektiv sind jedoch derartige Fälle zweimal zu finden gewesen, die Einnahmedauer war dabei durchweg länger als zwei Jahre.

Ober den Einfluß der BZD-Einnahme auf das qualitative und quantitative Auftreten von Entzugssymptomen bestehen bei den Untersuchern unterschiedliche Erfahrungen. Lader und Petursson (31, 42, 43) haben darauf hingewiesen, daß die Entzugssymptomatik bei niedriger und hoher Dosierung gleich ist, während nach der Ansicht von Kemper et al. (25) nicht nur die Höhe der Dosierung sondern auch die Dauer der Einnahme für den Schweregrad der Entzugssymptomatik maßgebend ist.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Meinung von Lader und Petursson dahingehend, als daß die verschiedenen Störungen sowohl bei niedriger als auch bei hoher Dosierung auftreten können. Diese Feststellung ist aber insofern zu erweitern, als daß die typischen Symptome des Minorentzugssyndroms bei niedrigerer Dosierung und kürzerer Einnahmedauer häufiger aufgetreten sind als die Störungen des Major-entzugssyndroms, was wiederum die Ansicht von Kemper et al. bestätigt.

- Behandlung

Die Behandlung der Entzugerscheinungen erfolgte bei den untersuchten Patienten in den meisten Fällen durch ausschleichende BZD-Therapie, unter der es in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (15, 41, 43, 50) zu einem Rückgang der Entzugssymptomatik kommt. Je geringer das Entzugssyndrom ausgeprägt war, desto eher wurde ausschließlich mit BZD behandelt.

Sedierende Antidepressiva, seltener niederpotente Neuroleptika wurden mit zunehmender Intensität der Entzugerscheinungen gegeben, für die Behandlung von Entzugspsychosen wurde jedoch häufig auf hochpotente Neuroleptika zurückgegriffen, die jedoch die Entzugssymptomatik, die zwar prompt auf BZD-Gabe ansprach, oft nicht beherrschen konnten.

Über die Wirksamkeit medikamentöser Behandlung sind sich die Untersucher uneinig, während von den einen der Einsatz von Clomethiazol, Neuroleptika und sedierenden Antidepressiva empfohlen wird (11, 25), meinen andere, daß diese Therapie unwirksam wäre, allenfalls dämpfend wirke (17, 40, 41).

Im beobachteten Patientenkollektiv hat sich als günstigstes Behandlungsverfahren die langsam ausschleichende BZD-Therapie mit starker Dosisreduktion zu Beginn und immer kleiner werdenden Reduktionsschritten gegen Ende der Behandlung herausgestellt, die abschließend mit alternierender BZD-Gabe an jedem 2.Tag abgeschlossen werden sollte.

- Lorazepam-Einnahme

Aus dem vorliegenden Material ergibt sich, daß bei Lorazepam-Einnahme die von Poser et al. (1983) angegebene Diazepam-Äquivalenzdosis für die verschiedenen Entzugssymptome schon bei wesentlich niedrigeren Werten auftreten als bei anderen BZD-Derivaten.

Die von Poser ermittelten Werte beruhen auf eine Äquivalenzbestimmung der hypnosedativen Wirkung der einzelnen BZD-Derivate im Vergleich zu 10 mg Diazepam. Bei den einzelnen BZD-Derivaten steht jedoch nicht immer die hypnosedative Wirkkomponente im Vordergrund, Lorazepam ist ein vorwiegend anxiolytisches BZD mit geringer hypnosedativer

Komponente, ein Vergleich äquivalenter Dosis zur Beurteilung der Abhängigkeit problematisch.

Neben dem Auftreten der verschiedenen Störungen bei wesentlich geringeren Äquivalenzdosen, sind diese auch nach wesentlich kürzerer Zeit als bei Einnahme anderer BZD aufgetreten, was darauf hinweist, daß es sich bei Lorazepam um ein wesentlich potenteres Mittel handelt als bisher angenommen wurde.

Im untersuchten Patientengut war Lorazepam-Einnahme zwar häufig für schwere Minorentzugssyndrome verantwortlich zu machen, an den Major-syndromen war es jedoch selten beteiligt, was möglicherweise mit der geringeren Dosierung und kürzeren Einnahmedauer zusammenhängt. Dies steht allerdings im Gegensatz zu den Erfahrungen von Kemper et al.(25), die häufig vorangegangene Lorazepam-Einnahme in den Fällen von Major-entzugssyndromen fanden.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Die allgemeinen Formulierungen der WHO-Richtlinien zur Diagnose von BZD-Mißbrauch und/-Abhängigkeit vom Barbituratyp erfassen die charakteristischen Merkmale des BZD-Verbrauchs nur unzureichend. Die Trennung in Gebrauch, Mißbrauch und Abhängigkeit führt zu diagnostischen Schwierigkeiten und widersprüchlichen Ergebnissen.

Es wurde untersucht, welchen Einfluß Dosishöhe, Dauer und Derivat der vorangegangenen BZD-Einnahme auf die Entwicklung der Abhängigkeit haben, und ob Dosissteigerung wie beim Barbituratyp dafür ein charakteristisches Merkmal darstellt. Weiterhin wurde ermittelt, inwieweit es beim Absetzen der BZD zu den typischen Entzugserscheinungen vom Barbituratyp kommt, und welcher Zusammenhang des Auftretens unterschiedlicher Abstinenzphänomene mit der BZD-Einnahme und Entzugsmethode besteht. Ferner wurde festgestellt, unter welchen Bedingungen es zur Entwicklung des BZD-Abusus kommt, um welchen typischen Personenkreis es sich dabei handelt, und zu welchen Konsequenzen der BZD-Einnahme es kommen kann.

Untersucht wurden stationäre psychiatrische Patienten der Psychiatrischen Universitätsklinik München, bei denen im Rahmen einer Totalerhebung nach den Richtlinien der WHO reiner BZD-Mißbrauch bzw. /-Abhängigkeit diagnostiziert wurde. Das Auftreten von Entzugssyndromen wurde angenommen, wenn in der Entzugsphase mindestens zwei neue, bis dahin nicht bestehende Symptome während des stationären Aufenthaltes beobachtet wurden, die sich später wieder zurückbildeten. Die Datenerfassung erfolgte durch Befragung des behandelnden Arztes sowie retrospektiver Erhebungen aus den Krankengeschichten.

Ergebnisse

BZD-Abhängigkeit (59 %) hat sich zu 62 % unter Dosissteigerung entwickelt und trat bei niedriger Dosierung (low-dose) zu 38 % auf, dabei betrug die mittlere Einnahmedauer 6,1 Jahre. Bei BZD-Mißbrauch (41 %) kam es in 44 % der Fälle zu Dosissteigerung über einen mittleren Zeitraum von 3,5 Jahren. Die zu 57 % erfolgte Einnahme von Bromazepam und Lorazepam war mit 79 % der Fälle von Abhängigkeit verbunden.

Bei 50 % der Patienten kam es beim Absetzen der BZD zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten Syndrom aus vegetativen, neuromuskulären und affektiven Störungen. Während bei milder Ausprägung (7 % Therapeutic-dose-withdrawal-Syndrome) Schlafstörungen, innere Unruhe und Ängstlichkeit bestand, trat bei verstärkter Ausprägung (43 % Minorentzugssyndrome) vermehrtes Schwitzen, Tremor, Tachykardie, in seltenen Fällen (7 %) motorische Unruhe oder Antriebsminderung hinzu. Zu ersten Entzugserscheinungen kam es in 8 Fällen (6,5 % Majorentzugssyndrome), die sich einmal als zerebraler Krampfanfall und siebenmal als Entzugssychosen mit unterschiedlichem Erscheinungsbild (delirante Syndrome, paranoid-halluzinatorische Syndrome, Halluzinationen mit Affektlabilität) darstellten.

Bei niedriger Dosierung (low-dose) traten (außer bei Lorazepam-Einnahme) keine Entzugserscheinungen auf, wenn die Einnahmedauer auf 2 Jahre begrenzt war, bei längerer Einnahme kam es zu 22 % Therapeutic-dose-withdrawal-S. u. 26 % Minorentzugssyndromen. Bei Dosissteigerung (over-dose) traten im ersten Einnahmejahr 20 % Minorsyndrome auf, die bei längerer Einnahme auf 50 % anstiegen. Exzessive Dosissteigerung (high-dose), die vor allem bei Bromazepam (64 %) und sekundärer Einnahme (54 %) vorkam, war im ersten Einnahmejahr mit 50 % Minorsyndromen verbunden, bei längerer Einnahme traten 40 % Majorentzugssyndrome auf. Bei Lorazepam-Einnahme in niedriger Dosierung kam es im ersten Einnahmejahr zu 33 % Minorsyndromen, die bei längerer Einnahme auf 75 % anstiegen; bei höherer Dosierung (over-dose) traten im ersten Jahr 67 % Minorsyndrome, bei längerer Einnahme 87 % auf.

Langsames Ausschleichen konnte die Häufigkeit von Entzugerscheinungen gegenüber dem abrupten Absetzen reduzieren, wenn Dosissteigerung betrieben worden war (22 % bzw. 52 %) und wenn bei niedriger Dosierung Einnahmezeiten von mehr als 5 Jahren vorlagen (50 % bzw. 100 %).

Im Patientengut waren Frauen 2,7 x häufiger vertreten als Männer, bei ihnen handelte es sich hauptsächlich um Hausfrauen (60 %) im Alter von 35-65 Jahren (78 %) mit primärem BZD-Abusus (87 %) in niedriger Dosierung (45 %); bei den Männern um einfache Angestellte und Arbeiter mit sekundärem BZD-Abusus (40 % primär Alkohol) und Dosissteigerung (70 %). Die Einnahme der BZD erfolgte wegen Schlafstörungen (44 %) und Angst (26 %) für die neben der psychiatrischen Erkrankung (86 %, davon 46 % Depressionen) vegetative Störungen (95 %), chronische organische Erkrankungen (50 %) und im sozialen Bereich Partnerschaftsprobleme (80 %) im Hintergrund standen. Als negative Folgen der BZD-Einnahme wurden 16 % psychische und 4 % neurologische Störungen sowie 2 % leichte Unfälle gefunden.

Folgerungen

Für die Entwicklung der BZD-Abhängigkeit ist neben der Dosis die Dauer der BZD-Einnahme sowie das verwendete Derivat von Bedeutung, unter denen unseres Erachtens Bromazepam und Lorazepam ein besonderes Abhängigkeitspotential besitzen. Dosissteigerung bei BZD stellt im Gegensatz zum Barbituratyp ebensowenig ein Indiz dafür dar, daß Abhängigkeit eingetreten ist, als daß ausgebliebene Dosissteigerung als Kriterium dafür gelten kann, daß Abhängigkeit nicht besteht.

Beim Absetzen der BZD kommt es zu unterschiedlich stark ausgeprägten Abstinenzphänomenen, die vom symptomlosen Entzug über leichte Störsyndrome zu Minor- und Majorentzugssyndromen reichen, die teilweise dem Barbituratyp entsprechen.

Das qualitative und quantitative Auftreten von Entzugerscheinungen hängt von Dosis, Dauer und Derivat der BZD-Einnahme sowie der angewendeten Entzugsmethode ab. Es kommt seltener zu Entzugerscheinungen, wenn keine Dosissteigerung erfolgte und Langzeitbehandlung unterblieben ist. Bei Einnahme des BZD-Derivats Lorazepam ist schon bei niedriger Dosierung und kurzer Einnahmedauer mit einem gehäufteten Auftreten von Entzugerscheinungen zu rechnen. Bei Verwendung von Bromazepam und bei sekundärem BZD-Abusus kommt es häufig zu exzessiver Dosissteigerung, die bei längerer Einnahme für Majorentzugssyndrome verantwortlich ist. Beim Absetzen der BZD reduziert langsames Ausschleichen die Häufigkeit von Entzugerscheinungen, wenn Dosissteigerung betrieben wurde oder sehr lange Einnahmezeiten vorliegen. Zur Entwicklung des BZD-Abusus tragen vielfältige chronische psychische, somatische und soziale Störungen bei. Im untersuchten Patientengut stand die psychiatrische Erkrankung im Vordergrund, bei der durch die relativ risikoarme BZD-Einnahme neben Sedation und Anxiolyse häufig die gestörte Arbeitskraft und soziale Integration wieder hergestellt werden konnten. Während es sich bei dem größten Teil der Patienten um Frauen handelt, die in einer therapeutischen Situation mit einem Medikament mit Abhängigkeitspotential in Berührung kamen, ist es bei den Männern eher zum Umsteigen von Alkohol auf BZD gekommen.

Das Auftreten von Entzugerscheinungen beim Absetzen von BZD kann nicht länger als Medikamentenabhängigkeit vom Barbituratyp nach den Richtlinien der WHO diagnostiziert werden. Zwischen Gebrauch, Mißbrauch und Abhängigkeit von BZD bestehen fließende Grenzen, die die Definition eines eigenen Typs der Abhängigkeit erfordern.

Zur Vermeidung von Entzugerscheinungen müssen Dosis und Dauer der Einnahme begrenzt werden, die beim Einsatz von Lorazepam noch weitgehender erfolgen muß als bei anderen Derivaten. Die Indikation für die Behandlung mit BZD muß, besonders für Bromazepam und Lorazepam enger gestellt werden als bisher.

Langzeitbehandlung ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen eine dauerhafte psychosoziale Stabilisierung durch kombinierte psychotherapeutische und psychopharmakologische Behandlung nicht zu erreichen ist. Die Beendigung einer BZD-Behandlung sollte durch langsame Dosisreduktion, die sich nach Dosishöhe und Dauer der Einnahme richtet, erfolgen.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allgulander, C., Borg, S. : Case report: A delirious abstinence syndrom assoziated with clorazepate (Tranxilén).
Brit. J. Addiction 73 (1978) 175-178
2. Arzneitelegramm 9 (1981) : Arzneimittel-Informationsdienst
GmbH Berlin
3. Ayd, F. : Benzodiazepines: dependence and withdrawal
JAMA 242 (1979) 1401-1402
4. Balter, M., Levine, J., Manheimer, D. : Cross-national study of the extent of antianxiety/sedativ drug use.
New Engl. J. Med. 290 (1974) 769-774
5. Bard, de, M. : Diazepam withdrawal syndrom: A case with psychosis, seizure, and coma.
Am. J. Psychiatrie 136:1 (1979) 104-105
6. Barten, H. : Toxic psychosis with transient dysmnesic syndrome following withdrawal from Valium.
Amer. J. Pxychiat. 121 (1965) 1210-1211
7. Beckmann, H., Haas, S. : Therapie mit Benzodiazepinen: eine Bilanz
Nervenarzt 55 (1984) 111-121
8. Binder, W., Kornhuber, H.H., Waiblinger, G. : Benzodiazepin-Sucht, unsere iatrogene Seuche - 157 Fälle von Benzodiazepin-abhängigkeit.
Öff. Gesundh.-Wes. 46 (1984) 80-86
9. Böning, J. : Entzugsdelirien unter Bromazepam.
Nervenarzt 52 (1981) 293-297
10. Böning, J., Schrappe, O. : Benzodiazepin-Abhängigkeit: Ätiologie und Pathogenese der Entzugs-Syndrome
Dtsch. Arztebl. 81 (1984) 211-218
11. Böning, J., Schrappe, O. : Benzodiazepin-Abhängigkeit: Klinik der Entzugs-Syndrome.
Dtsch. Arztebl. 81 (1984) 279-285
12. Bürke, H., Irrgang, V., Rüther, E. : Psychopharmakotherapie der Angst.
In: Angst: Grundlagen und Klinik, (ed.)
Strian, F., S. 428-488.
Springer Berlin-Heidelberg 1983
13. Carranza, J. : Long term use and abuse of benzodiazepines.
Pharmakopsychiat. 13 (1980) 254-258
14. Committee on the Review of Medicines (CRM) : Systematic review of the benzodiazepines.
Brit. med. J. I (1980) 910-912
15. Dysken, M., Chan, C. : Diazepam withdrawal psychosis: A case report
Am. J. Psychiatry 134 (1977) 573
16. Einarson, T. : Lorazepam withdrawal seizures.
Lancet (1980/I) 151
17. Fruensgaard, K. : Withdrawal psychosis: A study of 30 consecutive cases.
Acta Psychiat. Scand. 53 (1976) 105-118

18. Fuente, de la, J. u. Mitarb. : Lorazepam-related withdrawal seizures.
Mayo Clin. Proc. 55 (1980) 190-192
19. Haase, H.J., Linde, O. : Therapeutische Aspekte zur Anwendung von Benzodiazepinen als Tranquilizer.
Psycho 7 (1981) 245-250
20. Hall, R., Zisook, S. : Paradoxical reactions to benzodiazepines.
Br. J. clin. Pharmac. 11 (1981) 99S-104S
21. Hallstrom, C., Lader, M. : Benzodiazepine withdrawal phenomena.
Int. Pharmacopsychiat. 16 (1981) 235-244
22. Hanna, S.M. : A case of oxazepam (Serenid D) dependence
Brit. J. Psychiat. 120 (1972) 443-445
23. Hollister, L. : Valium. A discussion of current issues.
Psychosomatics 18(1977) 44-58
24. Hollister, L., Motzenbecker, F., Degan, R. : Withdrawal reactions from chlordiazepoxid (Librium)
Psychopharmacologia 2 (1961) 63-68
25. Kemper, N., Poser, W., Poser, S. : Benzodiazepin-Abhängigkeit.
Dtsch. Med. Wschr. 105 (1980) 1702-1712
26. Keup, W., Platz, W. : Das Mißbrauchspotential der Benzodiazepin-Derivate.
Arzneitelegamm Berlin 11 (1979) 86-88
27. Klotz, U. : Pharmakologie, Toxikologie und Abhängigkeitspotential der Benzodiazepine.
Dtsch. Arztebl. 78 (1981) 2227-2234
28. Lader, M. : Benzodiazepines- The opium of the masses?
Neuroscience 3 (1978) 159-165
29. Lader, M. : Hirnatrophie bei chronischer Valium-Anwendung?
Arzneitelegamm Berlin 5 (1982) 51
30. Lader, M. : The present status of the benzodiazepines in psychiatry and medicine.
Drug Res. 30 (1980) 910-913
31. Lader, M. : Dependence on Benzodiazepines.
J Clin Psychiatry 44 (1983) 121-127
32. Lader, M.H., Petursson, H. : Benzodiazepine Derivatives - Side Effects and Dangers.
Biological Psychiatry Vol.16, No. 12 (1981) 1195-1201
33. Lader, M., Petursson, H. : Abuse liability of anxiolytics.
In: Anxiolytics: Neurochemical, behavioral and clinical perspectives, (eds.) Malick, J., Yamamura, H., p. 201-215
Raven Press, New York 1983
34. Ladewig, D. : Abuse of benzodiazepines in western european society - incidence and prevalence, motives, drug acquisition.
Pharmacopsychiat. 16 (1983) 103-106
35. Laughren, T., Battey, Y., Greenblatt, D., Harrop, S. :
A controlled trial of diazepam withdrawal in chronically anxious outpatients.
Acta psychiat. scand. 65 (1982) 171-179
36. Laux, G. : Ein Fall von Lexotanil^R-Abhängigkeit
Nervenarzt 50 (1979) 326-327

37. Marks, J. : Dependence and psychoactive drugs.
In: The dependence phenomenon, (eds.) Glatt, M., Marks, J.,
p.157-178
MTP Press, Lancaster 1982
38. Marks, J. : The Benzodiazepines - for good or evil.
Neuropsychobiology 10 (1983) 115-116
39. Nagy, B., Dillman, C. : Case Report of Unusual Diazepam
Abstinence Syndrom.
Am J Psychiatry 138:5 (1981) 694-695
40. Nerenz, K. : Ein Fall von Valium-Entzugsdelir mit
Grand-mal-Anfällen.
Nervenarzt 45 (1974) 384-385
41. Peters, U.H., Boeters, U. : Valium-Sucht. Eine Analyse anhand
von 8 Fällen.
Pharmacopsychiat. 3 (1970) 339-348
42. Petursson, H., Lader, M. : Benzodiazepine dependence.
Brit. J. Addiction 76 (1981) 133-145
43. Petursson, H., Lader, M. : Withdrawal from long-term
benzodiazepine treatment.
Brit. med. J. 283 (1981) 643-645
44. Pevnick, J., Jasinski, D., Haertzen, D. : Abrupt withdrawal
from therapeutically administered diazepam.
Arch. Gen. Psychiatry 35 (1978) 995-998
45. Poser, W., Poser, S., Roschker, D., Argyrakakis, A. :
Do benzodiazepines cause cerebral atrophie?
Lancet (1983) 715
46. Preskorn, S., Denner, L. : Benzodiazepines and withdrawal
psychosis.
JAMA 237 (1977) 36-38
47. Rickels, K. : Are benzodiazepines overused and abused?
Br. J clin. Pharmac. 11 (1981) 715-835
48. Ryan, H. u. Mitarb. : Increase in suicidal thoughts and
tendencies.
JAMA 13 (1968) 135-137
49. Scharf, M. u. Mitarb. : Anterograde amnesia with oral lorazepam.
J. Clin. Psychiatry 44 (1983) 362-364
50. Schöpf, J. : Ungewöhnliche Entzugssymptome nach Benzodiazepin-
Langzeitbehandlungen.
Nervenarzt 52 (1981) 288-292
51. Schöpf, J. : Withdrawal Phenomena after Long-term Administration
of Benzodiazepines, A Review of Recent Investigations.
Pharmacopsychiat 16 (1983) 1-8
52. Stewart, R., Salem, R., Springer, P. : A case report of
lorazepam withdrawal.
Am. J. Psychiatrie 137:9 (1980) 1113-1114
53. Swanson, D., Weddige, R., Morse, R. : Abuse of prescription
drugs.
Mayo Clin. Proc. 48 (1973) 359-367
54. Tyrer, P., Hugget, T., Rutherford, D. : Benzodiazepine
withdrawal symptoms and propranolol.
Lancet (1981/I) 520-522

55. Wätzig, H., Michaelis, R. : 'Tavor': Kein problemloses Benzodiazepin-Derivat.
Nervenarzt 44 (1973) 499-500
56. Wagner, W., Herrmann, W. : Risiken der Behandlung mit Tranquilizern.
Inform. Arzt 20 (1983) 8-18
57. Winokur, A. u. Mitarb. : Withdrawal reaction from long-term, low-dosage administration of diazepam.
Arch. Gen. Psych. 37 (1980) 101-105
58. Winstead, D. u. Mitarb. : Diazepam on demand.
Arch. Gen. Psychiatry 30 (1974) 349-351
59. Wolf, B., Rüther, E. : Benzodiazepin-Abhängigkeit
Münch. med. Wschr. 126 (1984) 294-296
60. World Health Organisation : Committee on dependence producing drugs.
Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 312 (1965)

LEBENS LAUF

Persönliche Daten : Detlef Biber
geboren 3.8.1943 in Berlin,
deutscher Staatsangehöriger,
verheiratet, keine Kinder

Schulbildung : 9 Jahre Hauptschule
Technischer Zeichner

Studium I : Architektur, TU Berlin, 10 Semester
Diplomhauptprüfung 1972 : sehr gut

Praktische Tätigkeit : 3 Jahre Stadtplaner/Architekt am
Institut für Städtebau, Landesplanung
und Raumordnung der TU München

Studium II : Medizin, Universität München
13 Semester
3. Staatsprüfung November 1983
Approbation Dezember 1983

Praktische Tätigkeit
während des Studiums : 2 Monate Krankenpflagedienst
Innere Medizin
Krankenhaus München-Schwabing
2 Monate Famulatur in ärztlichen Praxen
für Innere Medizin und andere Fachgebiete
2,5 Monate Famulatur Innere Medizin
Krankenhaus München - Schwabing
Prof. Kaess und Prof. Kuhlmann

Praktisches Jahr : Innere Medizin :
Medizinische Klinik Innenstadt
der Universität München
Prof. Buchborn
Chirurgie :
Krankenhaus München - Schwabing
I. Chirurg. Abt., Chefarzt Dr. Schmid
Dermatologie :
Dermatologische Klinik und Poliklinik der
Universität München Prof. Braun-Falco

Dissertation : Im Anschluß an die ärztliche Prüfung
ab Februar 1984

